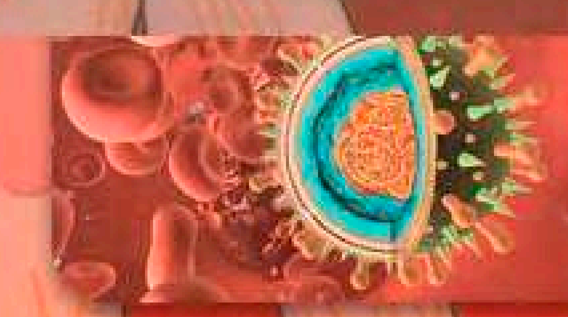
VIRUS Y ENFERMEDAD

Conceptos actuales de los virus de importancia médica

- Virus del VIH
- La inmunidad: un sistema de defensa
- Virus emergentes y reemergentes





Raúl N. Ondarza

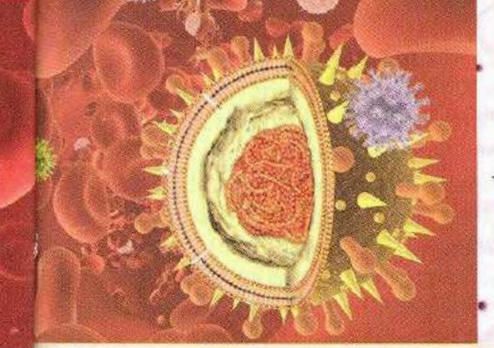
trillas



Raúl N. Ondarza
Profesor titular de bioquímica, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México. Investigador
de Ciencias Médicas, Instituto Nacional de Salud Pública.
Miembro titular de la Academia Nacional de Medicina.
Doctor Honoris Causa por la Universidad de París.
Fellow de la John Simon Guggenheim Memorial Foundation.

VIRUS Y ENFERMEDAD

Conceptos actuales de los virus de importancia médica







Catalogación en la fuente

Ondarza, Raúl N.
Virus y enfermedad : conceptos actuales de los virus de importancia médica. -- México : Trillas, 2011.
328 p. : il. col. ; 25 cm.
Incluye bibliografías e índices
ISBN 978-607-17-0901-1

1. Virus. 2. Enfermedades por virus. I. t.

D- 616.0194'0757v LC- RC114.5'05.8

División Administrativa, Av. Río Churubusco 385, Col. Pedro María Anaya, C.P. 03340, México, D. F.
Tel. 56 88 42 33, FAX 56 04 13 64

División Comercial, Calzada de la Viga 1132, C.P. 09439, México, D. F.
Tel. 56 33 09 95, FAX 56 33 08 70

www.trillas.com.mx

Tienda en línea
www.etrillas.com.mx

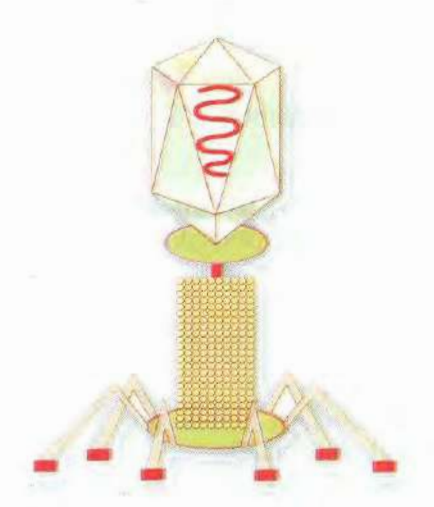
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial.
Reg. núm. 158

Primera edición, julio 2011
ISBN 978-607-17-0901-1

Impreso en México
Printed in Mexico

Esta obra se terminó de imprimir el 22 de julio de 2011, en los talleres de Impresos Publicitarios y Empaques, S. A. de C. V.
Se encuadernó en Encuadernaciones y Acabados Gráficos.

EM 67 TASS CTP



Índice de contenido

Prólogo 5

PARTE I
Generalidades

Introducción 13
Descubrimiento de los primeros virus, 13. Enfermedades causadas por virus, 14. Cultivo de los primeros virus, 14. Virus y huésped, 17.

PARTE II
Virus de ADN

Cap. 1. Adenovirus 29
Infecciones respiratorias, del ojo, gastrointestinales y meningoencefalitis, 29. Bibliografía, 35.

Cap. 2. Papilomavirus 36
Virus del papiloma humano, 36. Bibliografía, 41.

Cap. 3. Parvovirus 43
Parvovirus humano B19 y virus adenoasociado, 43. Bibliografía, 50.

Cap. 4. Herpesvirus 51
Virus del herpes simple HSV-1 y HSV-2, de la varicela zóster, de Epstein-Barr y Citomegalovirus, 51. Virus del herpes simple HSV-1 y HSV-2, 54. Bibliografía, 68.

Cap. 5. Poxvirus 69
Virus de la viruela y de la vacuna, 69. Bibliografía, 73.

Cap. 6. **Hepadnavirus** 75
Virus de la hepatitis B y D, 75. Virus de la familia Hepadnaviridae, 76. Bibliografía, 85.

Cap. 7. **Poliomavirus** 87
Virus del polioma, leucoencefalopatía progresiva multifocal y virus SV_{40} de los simios, 87. Bibliografía, 97.

PARTE III
Virus de ARN

Cap. 8. **Rotavirus** 101
Rotavirus, orbivirus, orthorreovirus y coltivirus, 101. Bibliografía, 107.

Cap. 9. **Picornavirus** 109
Poliovirus, resfriado común y hepatitis A, 109. Bibliografía, 121.

Cap. 10. **Calicivirus** 122
Norovirus (virus Norwalk), 122. Bibliografía, 125.

Cap. 11. **Togavirus** 127
Virus de la rubeola (*German Measles*), 127. Bibliografía, 131.

Cap. 12. **Arenavirus** 133
Virus de Lassa, 133. Bibliografía, 138.

Cap. 13. **Retrovirus** 140
Virus del sarcoma de Rous, de la leucemia y del sida, 140. Estrategia genética única, 143. Bibliografía, 169.

Cap. 14. **Flavivirus** 171
Dengue, virus del Nilo Occidental, encefalitis japonesa, encefalitis trasmitida por ácaros, fiebre amarilla, hepatitis C aguda y crónica, hepatitis G, 171. Bibliografía, 196.

Cap. 15. **Orthomyxovirus** 198
Virus de la influenza, 198. Bibliografía, 223.

Cap. 16. **Paramyxovirus** 225
Virus de la parainfluenza, de la parotiditis (paperas), Hendra, Nipah, del sarampión y sincicial respiratorio, 225. Virus Hendra y virus Nipah, 231. Morbillivirus (sarampión), 236. Bibliografía, 241.

Cap. 17. **Bunyavirus** 243
Virus Hantaan, 243. Bibliografía, 246.

Cap. 18. **Rhabdovirus** 247
Virus de la rabia y estomatitis vesicular, 247. Bibliografía, 254.

Cap. 19. **Filovirus** 256
Virus del Ébola y de Marburgo, 256. Bibliografía, 264.

Cap. 20. Virus del SARS 265
Introducción, 265. Bibliografía, 272.

Cap. 21. Astrovirus 273
Género Mamastrovirus, que infectan mamíferos, 273. Género Avastrovirus, que infectan aves, 273. Bibliografía, 276.

Cap. 22. Virus Borna 277
Introducción, 277. Enfermedad psiquiátrica, 279. Bibliografía, 280.

PARTE IV
Inmunidad, ARNi, zoonosis y priones

Cap. 23. La inmunidad: un sistema de defensa 283
Inmunidad, 283. Sistema linfático, 285. Sistema inmune innato, 286. Sistema inmune adaptativo, 288. Tipos de interferón, 293. Bibliografía, 295.

Cap. 24. El ARN de interferencia: un sistema para degradar un virus invasor de ARN 297
El ARN de interferencia (ARNi), 297. El proceso de silenciamiento por el ARNds exógeno o endógeno, 298. Bibliografía, 301.

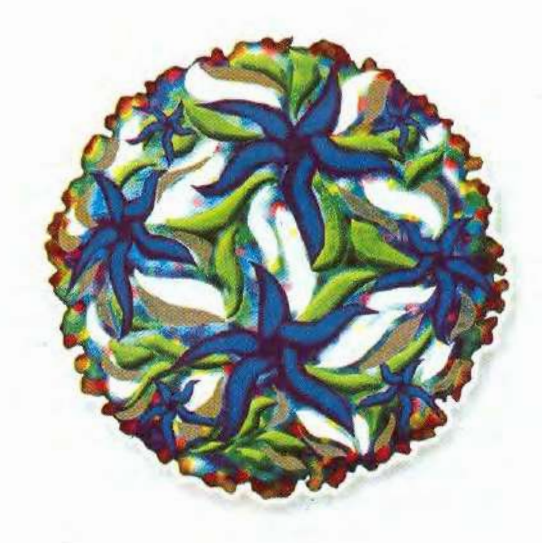
Cap. 25. Zoonosis, virus emergentes y reemergentes 303
Zoonosis, 303. Virus emergentes y reemergentes, 304. Conclusiones, 307. Bibliografía, 308.

Cap. 26. Los priones y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob 309
Los priones, 309. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 313. Bibliografía, 315.

Glosario 317
Índice onomástico 321
Índice analítico 323

I

Generalidades



Introducción

DESCUBRIMIENTO DE LOS PRIMEROS VIRUS

El término *virus* significa "veneno". Básicamente, los virus son entidades con información genética en el ADN o en el ARN, que les asegura su continuidad de sobrevivencia y reproduciéndose en el interior de las células vivas, utilizando los mecanismos propios de éstas.

En 1884, C. Chamberland, en el laboratorio de Pasteur, descubrió que si se pasaba un líquido conteniendo bacterias a través de un filtro de porcelana no vidriado, las bacterias eran retenidas completamente, mientras que la solución que pasaba (filtrado) se mantenía estéril.

Este tipo de filtración inmediatamente se convirtió en un medio para probar la *Teoría de los gérmenes*, ya que si se pasaba una muestra infectada a través de un filtro que retuviese los microbios, el filtrado no induciría la enfermedad en el nuevo huésped si el microbio era el responsable. Ahora se hacía posible diseñar nuevas formas de crecer el patógeno sospechoso.

Sin embargo, en 1892, D. Iwanowski aplicó esta prueba en un filtrado de plantas que tenían la enfermedad del mosaico del tabaco con resultados inesperados; el filtrado fue totalmente capaz de producir la enfermedad original en nuevos huéspedes.

Es decir, que si una mezcla de virus y bacterias se intenta pasar a través de un filtro a prueba de bacterias, únicamente los virus aparecerán dentro del filtrado en el recipiente (fig. 1).



Figura 1. Filtración de una mezcla de bacterias y virus. Si esta mezcla se pasa a través de un filtro a prueba de bacterias (rojo), los virus pasarán con el filtrado al frasco.

Cuando se repitieron los experimentos, los filtrados produjeron los mismos resultados y nada podía verse en ellos aun usando los más potentes microscopios, ni cultivarse algo a partir de los filtrados, entonces Iwanowski y sus colaboradores concluyeron que habían descubierto una nueva forma de vida patógena a la cual llamaron "virus filtrable".

Ahora se sabe que los virus varían en tamaño desde 20 nm* a 250 nm. Además, algunas de las más pequeñas bacterias, como la Chlamydia y el Mycoplasma, son casi tan pequeñas como los más grandes virus y pueden pasar también a través de filtros que detienen 99 % de otras bacterias.

ENFERMEDADES CAUSADAS POR VIRUS

A principios de 1900, las enfermedades como la fiebre aftosa en el ganado bovino, algunos cánceres (en animales) y la fiebre amarilla en los humanos ya se había demostrado que la causa era por virus filtrables. La comunidad científica supo que había un nuevo grupo de patógenos peligrosos y el término "virus" quedó permanentemente asociado con esta "forma de vida".

Los virus bacterianos como el bacteriófago fueron descubiertos entre 1915 y 1917, sin embargo, no fueron "vistos" hasta que se desarrolló el microscopio electrónico a finales de 1930 (fig. 2).

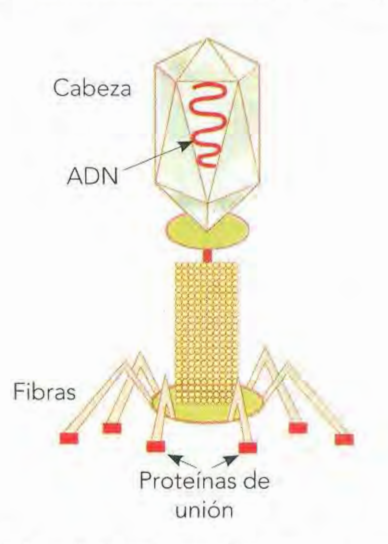


Figura 2. Fago T. Es un bacteriófago grande y uno de los virus más complejos. No todos los fagos son grandes, algunos están compuestos de sólo siete genes. Aquí se muestra un fago de *E. coli*.

* Un nanómetro equivale a 10^{-9} metros.

Los virus atacan toda forma de vida celular en este planeta. Cada día se identifican nuevos virus y tal parece que apenas se ha "rascado" la superficie de las variedades virales.

La naturaleza de los virus se hizo más confusa cuando pudo observarse en 1935 que podían ser cristalizados como sales inorgánicas (sal de mesa) o moléculas proteínicas. Esta observación planteó si los virus están realmente "vivos" o son una "forma de vida". En realidad, los virus claramente replican su material genético, el cual está compuesto de polímeros de ácidos nucleicos como en todas las otras formas de vida.

Los virus tienen una principal característica común: son parásitos intracelulares obligados, incapaces de crecer y reproducirse fuera de una célula viva. Por tanto, su "sobrevivencia" depende absolutamente de los huéspedes que invaden.

CULTIVO DE LOS PRIMEROS VIRUS

El campo de investigación de los virus pudo avanzar enormemente en cuanto se pudieron cultivar tejidos de eucariotes. El primer logro fue el descubrimiento en 1931 de que los huevos de gallina fertilizados podían servir como 'cajas de Petri' para algunos virus. Lo anterior sirvió para su cultivo artificial y producir vacunas.

Es oportuno mencionar que además de la relevancia que tiene el estudio de los virus por sí mismos, éstos cobran importancia en vista de que son útiles para entender múltiples aspectos del funcionamiento celular y también, como en el caso que nos ocupa, de ser la causa de un gran número de enfermedades infecciosas.

Es así que los virus tumorales de ARN y ADN han permitido realizar avances fundamentales tanto en el descubrimiento de los pasos que controlan el crecimiento celular como en la etiología del cáncer humano. Ahora se calcula que 15 % de todos los tumores humanos a nivel mundial son causados por virus. A continuación se describen la morfología, la composición, el ciclo y la clasificación de los virus.

MORFOLOGÍA

El tamaño y la forma de los virus es una característica constante que los distingue. Tienen for-

Tetraedro Octaedro Cubo Icosaedro Dodecaedro

a)

Glucoproteína III
Glucoproteína I
Genoma
Cápside
Cubierta

b) c)

Figura 3. Varios virus corresponden a distintos poliedros regulares (*a*), por ejemplo, el virus ∅ x-174 (*b*) y el Citomegalovirus (*c*).

mas poliédricas diversas o de círculos, óvalos, barras alargadas gruesas o delgadas, flexibles o rígidas y algunos con componentes como "cabeza y cola" (fig. 3).

Composición

Contienen únicamente una forma de ácido nucleico como material genético. Algunos poseen ARN y otros ADN, pero nunca tienen ambos. Aún más, estos polímeros de ácido nucleico pueden existir como de doble banda (ds) o como banda sencilla (ss). Cada una de estas características es una constante para un virus en particular y es parte de su descripción.

A los que tienen una cubierta de proteína o cápside se les denomina *virus desnudos*; sin embargo, si contienen una membrana lipídica que obtienen de la célula huésped (a la cual se le llama *envoltura)*, entonces se les llama *virus envueltos* (figs. 4, 5 y 6).

El ácido nucleico puede contener desde unos pocos genes, de cuatro a siete en el caso de los virus pequeños, hasta 150 a 200 genes para los muy grandes. Algunos contienen enzimas, como en el caso de los retrovirus.

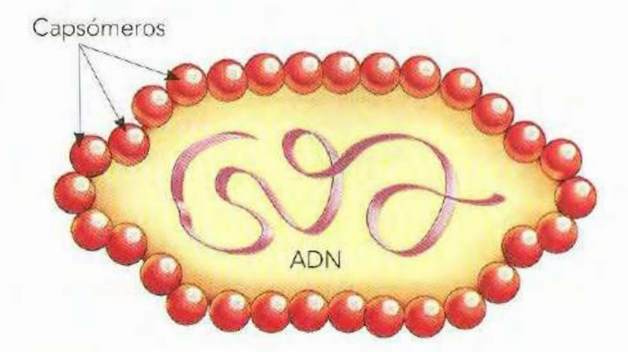


Figura 4. Representación de un *virus desnudo*. Los círculos rojos son las subunidades proteínicas que forman la cubierta protectora alrededor del genoma viral (ADN según el caso). Estas subunidades se denominan capsómeros y a la cubierta total de proteína se le llama cápside.

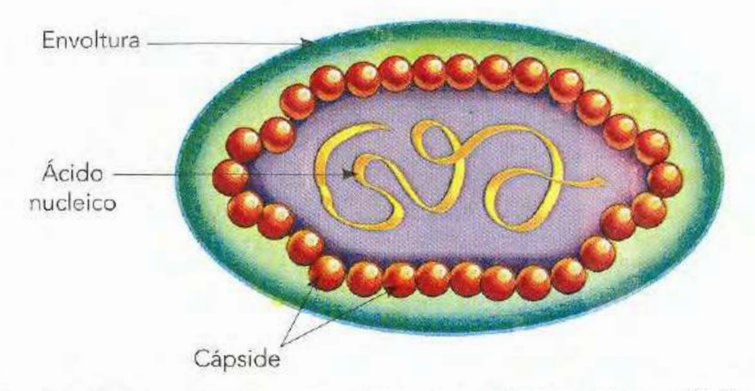


Figura 5. Virus envuelto. Estos virus tienen una membrana con base en lípidos rodeando al cápside. La envoltura contiene proteínas y carbohidratos. Algunas de las proteínas proceden de la célula huésped, y otras, de los virus.

Virus de ADN envueltos
Genoma de doble banda
Poxvirus
Herpesvirus
Hepadnavirus
a)

Virus de ADN desnudos
Genoma de doble banda
Genoma de una banda
Adenovirus
Papilomavirus
Parvovirus
b)

Figura 6. Ejemplos de virus de ADN envueltos (*a*) y desnudos (*b*).

Todos los virus contienen un tipo importante de proteína; esta es una proteína de unión o proteína de anclaje. Esta proteína la necesita el virus para unirse a la célula blanco antes de entrar en la célula. Esta proteína de unión se halla en la superficie exterior del virus de tal modo que está disponible para hacer contacto con el sitio receptor apropiado de la célula huésped. Además, los virus pueden contener pequeñas cantidades de carbohidratos (glucoproteínas).

VIRUS Y HUÉSPED

Los virus tienen un margen limitado de huéspedes y sólo invaden aquellas células con sitios receptores apropiados. Los ejemplos siguientes muestran los grados de especificidad:

a) Los virus de la viruela y del sida, que atacan únicamente al hombre (en el otoño de 1995 se informó sobre la infección de un chimpancé por VIH).
b) El bacteriófago lambda, que ataca únicamente a las células que contengan el receptor con el azúcar maltosa.
c) El virus de la influenza, que puede "vivir" en patos, pollos, aves silvestres, cerdos y humanos.

Hay otros ejemplos que se refieren al receptor apropiado del cuerpo humano:

a) El virus del resfriado común (específico del aparato respiratorio superior, ya que contiene el receptor apropiado).
b) Los virus que causan enfermedades intestinales (se unen únicamente a los receptores de células del intestino).
c) Los virus que se unen solamente a receptores del hígado y causan hepatitis.
d) El virus del herpes (se une a receptores de las células nerviosas) (fig. 7).

CICLO

En el caso de los que tienen envoltura, la membrana se fusiona con la membrana celular, la cual se abre permitiendo la entrada del virus en el citoplasma de la célula.

El "ciclo de vida" de los virus envueltos es básicamente el mismo de los bacteriófagos. La adsorción comienza con las proteínas del virus anclándose en la superficie blanco en las células huésped (receptores) y, enseguida, el cápside entra en el citoplasma (fig. 8).

Una vez dentro del citoplasma, la proteína del cápside es eliminada y el genoma viral es liberado. Dependiendo del virus, el genoma viral permanece en el citoplasma o entra en el núcleo antes de continuar con la etapa siguiente (fig. 9).

El proceso de maduración y liberación varía ampliamente dependiendo del tipo de virus. Sin embargo, el genoma viral se apodera del metabolismo celular para su propio objetivo, que es producir ARNm, el cual sirve para fabricar proteínas que serán los nuevos componentes virales. Estos componentes se ensamblan y el genoma viral se empaca dentro de la cápside proteínica. Finalmente, los viriones son liberados y el ciclo comienza de nuevo (fig. 10).

La replicación de un virus desnudo es menos elaborada. Después de unirse a los receptores del huésped, el cápside viral entra en el citoplasma del huésped y el genoma es liberado y comienzan los pasos que aseguren la replicación viral.

Una infección viral no siempre lleva a la muerte celular inmediata. En algunos casos la infección persiste y puede continuar liberando los virus de la célula por largos periodos. En otros casos el virus puede causar la transformación de la célula y desaparecer, o algunos permanecen "dormidos" por largo tiempo para ser activados después. El herpes es un ejemplo de un virus dormido que puede ser activado.

CLASIFICACIÓN

Existen dos sistemas de clasificación para los virus: el *jerárquico* y el de *Baltimore,* que se basan en cómo su ácido nucleico forma a la larga el ARN$_m$ viral capaz de unirse a los ribosomas de la célula huésped y ser traducido en proteínas virales.

En la presente obra nos ocuparemos únicamente de ciertos virus importantes en medicina, los cuales pertenecen a algunas de las familias que más adelante se anotan.

SISTEMA JERÁRQUICO

En 1962, Lwoff y colaboradores elaboraron un esquema amplio para la clasificación de los virus, y es el siguiente: phylum-clase-orden-familia-subfamilia-género-especie-cepa/tipo. Después, el Comité Internacional que se formó para su nomenclatura aceptó varios criterios de este sistema. El más importante de estos criterios fue que los virus deberían agruparse de acuerdo con sus propiedades y no según las de la célula que infectan. Se usaron cuatro principales características:

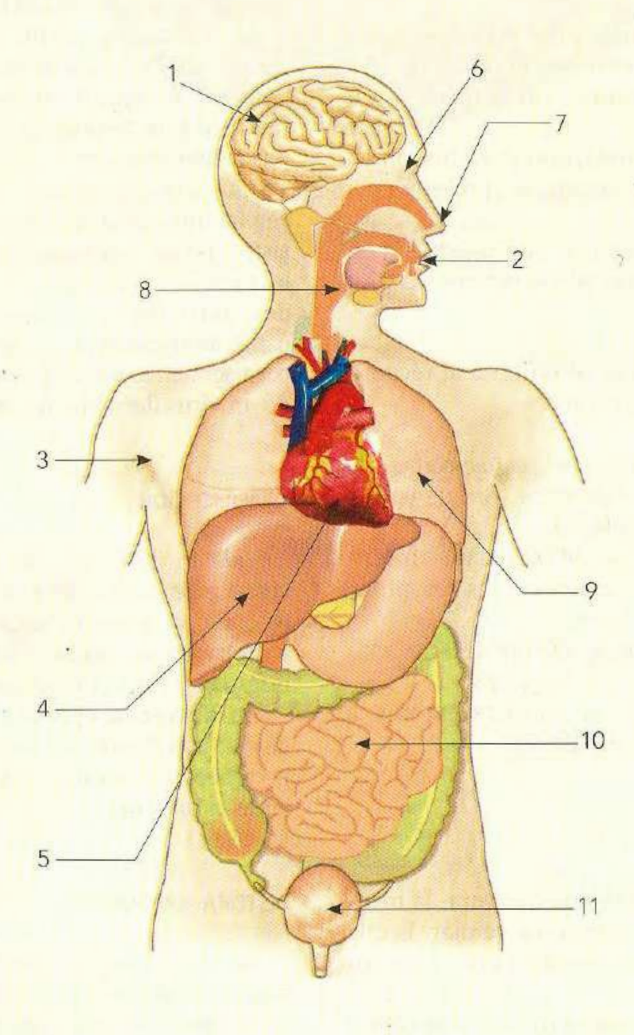
- Naturaleza del ácido nucleico: ARN o ADN.
- Simetría del cápside.
- Presencia o ausencia de una envoltura.
- Dimensiones del virión y del cápside.

1. Cerebro
   Encefalitis
   - HSV-1
   - Togavirus, Flavivirus, Bunyavirus Virus de la encefalitis
   - Picornavirus
   - Rhabdoviridae

   Meningitis
   - HSV-2
   - Picornavirus
   - Parotiditis

   Otras
   - JC-PML
   - VIH
   - HTLV-1
   - Priones
2. Boca
   Estomatitis
   - HSV

   Herpangina mano-pie-boca
   - Coxsackievirus
3. Piel y membranas mucosas
   - HSV
   - Virus de la varicela zóster
   - Poxvirus
   - Coxsackievirus y Echovirus
   - Virus del sarampión
   - Virus de la rubeola
   - Parvovirus B19
   - Virus del papiloma
   - HHV-6
4. Hígado
   Hepatitis
   - Virus de la hepatitis A, B, C, D, E, G
   - Virus de la fiebre amarilla
   - CMV
   - EBV
5. Corazón
   Miocarditis
   - Coxsackievirus



6. Ojos
   Conjuntivitis y queratoconjuntivitis
   - HSV
   - Adenovirus
   - Virus de la rubeola
7. Nariz (tracto respiratorio superior)
   Catarro común
   - Rhinovirus
   - Coronavirus
   - Virus de la influenza
   - Virus sincicial respiratorio
8. Garganta (faringitis)
   - Adenovirus
   - Coxsackievirus
   - HSV
   - EBV
9. Pulmón (tracto respiratorio inferior)
   - Virus de la influenza
   - Virus de la parainfluenza
   - Virus sincicial respiratorio
   - Adenovirus
10. Intestino
    - Diarrea infantil
    - Rotavirus
    - Adenovirus
    - Norovirus
11. Tracto urogenital
    Lesiones
    - HSV

    Verrugas
    - Papiloma
12. Linfoide (véase fig. 23.1 pág. 284)
    Mononucleosis
    - EBV
    - CMV

    Otras
    - VIH
    - HTLV
    - HHV6

Figura 7. Principales tejidos blanco de enfermedades virales.
FUENTE: *Medical Microbiology*. 5a. ed., Murray, Rosenthal & Pfaller, Mosby Inc., 2005.

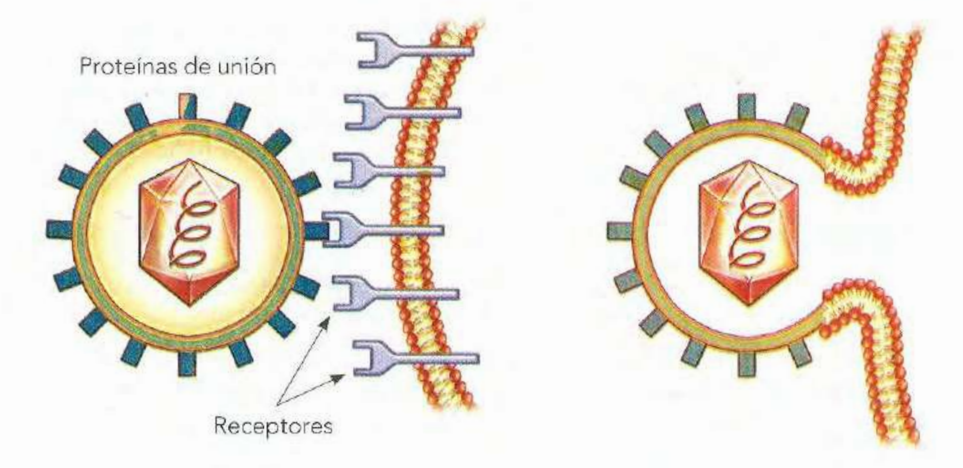


Figura 8. Virus de un eucariote entrando por *fusión* con la célula huésped.

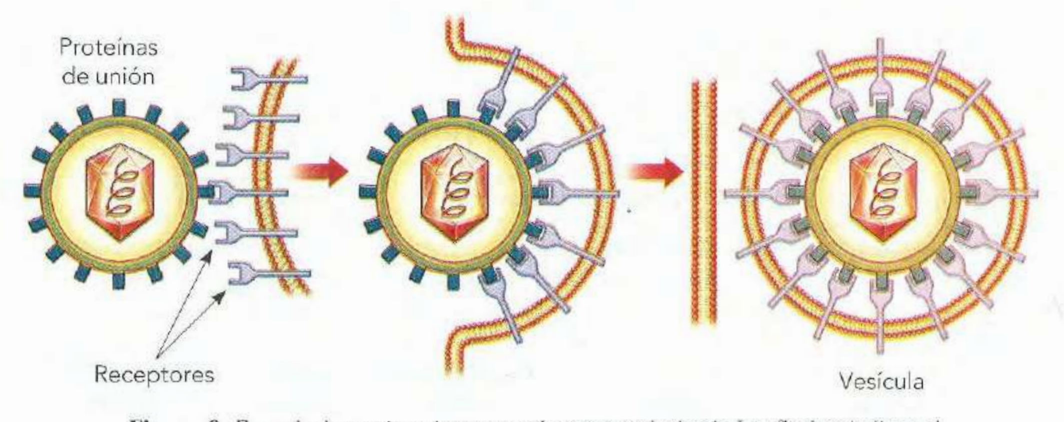


Figura 9. Entrada de un virus de un eucariote por *endocitosis*. Las flechas indican el sitio de unión de los dos componentes: proteínas virales y receptores celulares.

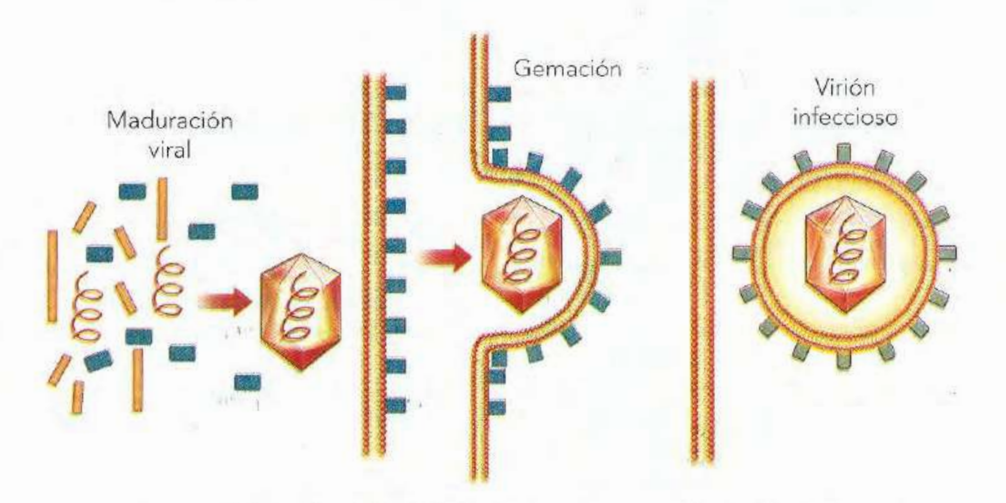


Figura 10. Maduración y liberación de un virus por *gemación* (*budding*). El nuevo virus formado, al pasar por la membrana celular, toma algo de ésta y sale envuelto.

De acuerdo con lo anterior, los virus se clasifican generalmente por el tipo de ácido nucleico que constituye su genoma (ADN o ARN), por la forma de su cápside (helicoidal o poliédrica) o si están envueltos o desnudos (véase el cuadro siguiente). Las diferentes formas se originan debido a que las dos bandas de ADN en las cuales todos los organismos almacenan su información genética es redundante, de tal modo que los virus pueden ser de una o dos bandas.

Virus de ADN

Familia	*Género*	*Virión desnudo/ envuelto*	*Simetría del cápside*	*Tipo de ácido nucleico*
1. Adenoviridae	Adenovirus	Desnudo	Icosaédrico	ds
2. Papilomaviridae	Virus del papiloma	Desnudo	Icosaédrico	ds circular
3. Parvoviridae	Virus B19	Desnudo	Icosaédrico	ss
4. Herpesviridae	Virus del herpes simple Virus de la varicela zóster Citomegalovirus Virus de Epstein Barr	Envuelto	Icosaédrico	ds
5. Poxviridae	Virus de la viruela (Smallpox) Virus de la vacuna	Envoltura compleja	Complejo	ds
6. Hepadnaviridae	Virus de la hepatitis B	Envuelto	Icosaédrico	ds circular
7. Poliomaviridae	Virus del polioma			

Virus de ARN

Familia	*Género*	*Virión desnudo/ envuelto*	*Simetría del cápside*	*Tipo de ácido nucleico*
1. Reoviridae	Reovirus Rotavirus	Desnudo	Icosaédrico	ds
2. Picornaviridae	Poliovirus Rhinovirus Virus de la hepatitis A	Desnudo	Icosaédrico	ss
3. Caliciviridae	Virus Norwalk Virus de la hepatitis E	Desnudo	Icosaédrico	ss
4. Togaviridae	Virus de la rubeola	Envuelto	Icosaédrico	ss
5. Arenaviridae	Virus linfocítico de la coriomeningitis	Envuelto	Complejo	ss
6. Retroviridae	VIH, células T de la leucemia	Envuelto	Complejo	ss
7. Flaviviridae	Virus del dengue y de la hepatitis C Virus de la fiebre amarilla	Envuelto	Complejo	ss
8. Orthomyxoviridae	Virus de la influenza	Envuelto	Helicoidal	ss

9. Paramyxoviridae	Virus del sarampión Virus de la parotiditis Virus sincicial respiratorio	Envuelto	Helicoidal	ss
10. Bunyaviridae	Virus de la encefalitis de California Hantavirus	Envuelto	Helicoidal	ss
11. Rhabdoviridae	Virus de la rabia	Envuelto	Helicoidal	ss
12. Filoviridae	Virus del Ébola Virus de Marburgo	Envuelto	Helicoidal	ss
13. Coronaviridae	Coronavirus	Envuelto	Complejo	ss
14. Astroviridae	Astrovirus	Desnudo	Icosaédrico	ss
15. Bornaviridae	Virus Borna	Envuelto	Helicoidal	ss

ss, una sola banda (*single strand*).
ds, doble banda (*double strand*).
El ARN (+) puede funcionar como ARNm para la síntesis de proteínas. El ARN (−) no funciona como ARNm.

Los virus con genoma de ARN pueden encifrar la información en dos diferentes direcciones: ya sea en la dirección 5' → 3' (positiva o polaridad +), análoga a la dirección representada en el ARNm de las células, o en la dirección opuesta 3' → 5' (negativa o polaridad −).

La taxonomía de los virus es parecida a la de los organismos celulares, y es como sigue:

- Orden (−virales).
- Familia (−viridae).
- Subfamilia (−virinae).
- Género (−virus).
- Especie (la definición de "especie" es la más importante, pero difícil de asignar para los virus).

Según el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus (ICTV, por sus siglas en inglés), se reconocen aproximadamente 80 familias y 4000 especies, las cuales se clasifican como se muestra en la figura 11.

Sistema de Baltimore

El sistema de Baltimore se basa en los diferentes mecanismos de replicación del genoma viral. El tema central consiste en que todos los virus generan una banda positiva de ARNms a partir de sus genomas, para producir proteínas y replicarse ellos mismos. Los mecanismos precisos por medio de los cuales esto se logra difieren para cada familia.

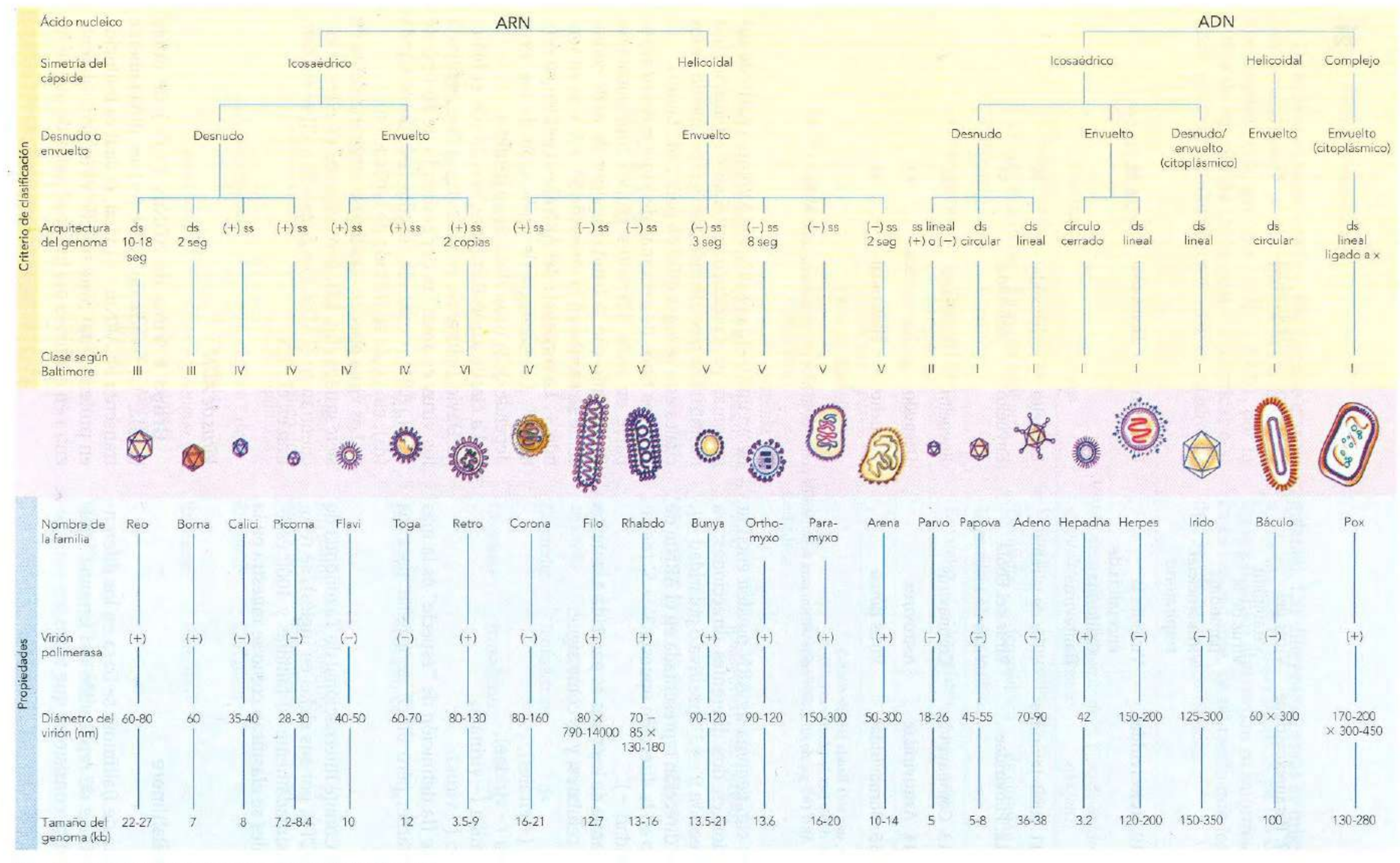
Estos tipos de genomas de virus pueden agruparse en siete diferentes grupos fundamentales. De acuerdo con la banda superior de ADN codificante se escribe en la dirección 5' → 3' y es en sentido +. La secuencia del ARNm es también en sentido +. La estrategia de replicación de los virus depende de la naturaleza de su genoma.

La clasificación Baltimore, creada por el biólogo David Baltimore, es un sistema que agrupa a los virus en familias dependiendo de su tipo de ADN, ARN, de banda sencilla (ss), doble banda (ds), etc., y de su método de replicación.

Los virus pueden clasificarse arbitrariamente en siete grupos (fig. 12), pero sólo dos de ellos se encuentran en el ADN. Los grupos III o VII se encuentran en el ARN.

Virus de ADN

Grupo I. Virus de ADNds (+/−) de doble banda. La banda de ADN (−) es directamente transcrita en ARNm (+) viral, el cual es traducido en proteína viral. Este tipo de virus generalmente entra en el núcleo del huésped antes de que se re-



NOTA: ss = una sola banda (*single strand*); ds = doble banda (*double strand*)

Figura 11. Clasificación de los virus tomando en cuenta el tipo de ácido nucleico (ARN o ADN), simetría del cápside, desnudo o con envoltura, arquitectura del genoma y su correspondencia con el sistema de Baltimore. En la columna inferior aparecen las propiedades de las familias que se anotan.

I ADNds
II ADNss
III ARNds
IV ARNss (−)

ADNds
ARNss (−)

V ADNds (−)

ARNm

ADNds

ADN-ARN

ARNss RT VI
VII ADNds RT

Figura 12. Clasificación de los virus por Baltimore, basada en el método de síntesis del ARNm viral.

plique. Aún más, estos virus requieren a las polimerasas del huésped para replicar el genoma viral y, por tanto, son altamente dependientes del ciclo celular; es decir, una infección apropiada y producción de la progenie viral requiere que las polimerasas de las células del huésped estén activas. El virus puede inducir a la célula para que se divida y crónicamente esto la lleva a una transformación que termina, finalmente, en cáncer.

Existe solamente un virus de este grupo I clase 1 que no requiere replicarse dentro del núcleo y que pertenece a la familia de los Poxvirus, es altamente patógeno, infecta a los vertebrados e incluye al virus de la viruela (Smallpox).

Los ejemplos de virus de este grupo son: la mayoría de los bacteriófagos, Papovavirus, Adenovirus, Herpesvirus; ejemplos, HSV1 (herpes oral), HSV2 (herpes genital), VZV (*Chickenpox*), EBV (virus Epstein-Barr), CMV (Citomegalovirus) y Poxviridae (*Smallpox*) (fig. 13).

Grupo II. Contienen ADN de una sola banda (ADNss). El ADN (+) o ADN (−) una vez dentro

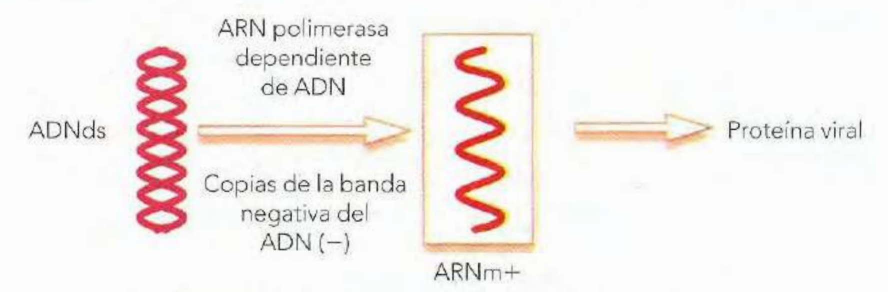


Figura 13. Mecanismo de replicación de los virus grupo I.

de la célula huésped es convertido en ADN de doble banda (ADNds) y de ésta, la banda de ADN (−) es transcrita en ARNm (+) viral el cual es traducido en proteína viral.

Los virus de esta categoría no han sido bien estudiados, pero pertenecen a los vertebrados superiores y dos ejemplos son los Circoviridae y Parvoviridae. Estos virus se replican dentro del núcleo y forman una doble banda intermedia de ADN durante la replicación. En esta clasificación se incluyen, en forma prevalente, al Circovirus humano llamado virus trasmitido por transfusión (VTT) y a los virus de las familias Parvoviridae y el bacteriófago M13 (fig. 14).



Figura 14. Grupo II.

Virus de ARN

Grupo III. Poseen doble banda de ARN (ARNds), por ejemplo, el rotavirus. La banda de ARN (+) es copiada en una banda de ARN (−). La banda de ARN (−) ahora es transcrita en un ARNm (+) viral el cual se traduce en proteína viral. Tal y como sucede en la mayoría de los virus de ARN, esta clase se replica en el citoplasma y no tiene que usar las polimerasas de replicación como es el caso de los virus de ADN.

La replicación es monocistrónica e incluye genomas individuales, segmentados, lo que significa que cada uno de los genes encifra únicamente a una sola proteína, a diferencia de otros virus, los cuales efectúan una traducción más compleja.

Esta familia incluye a otras dos familias principales: la Reoviridae y la Birnaviridae (fig. 15). Un ejemplo de virus del grupo III es el Reovirus.

Clases IV y V: virus de una sola banda de ARN

Grupo IV. Incluye virus que poseen ARN de una sola banda en sentido positivo (ARNss). A partir de un ARN de doble banda (ARNds) del genoma viral, el ARN (−) es transcrito en ARNm (+) viral y traducido en proteína viral.

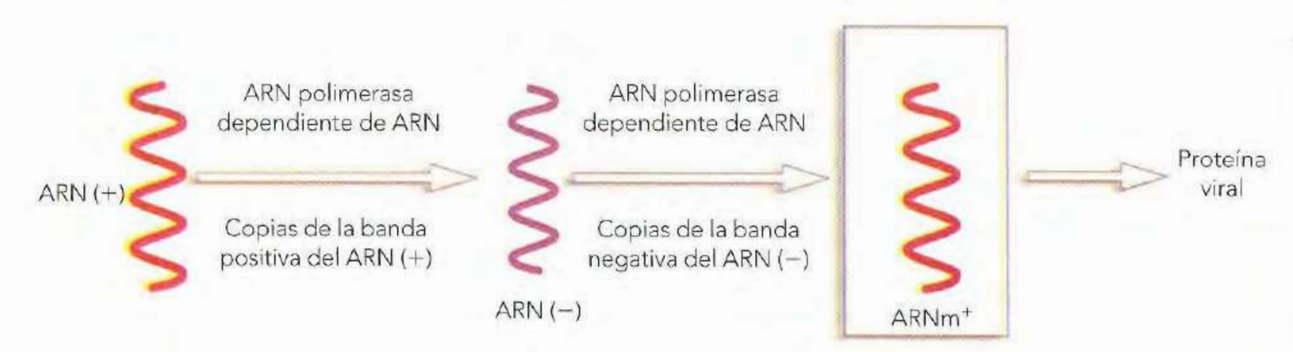


Figura 15. Grupo III.

Los virus de ARN en sentido positivo, y en realidad todos los genes definidos como sentido positivo pueden ser abordados directamente por las polimerasas del huésped para formar inmediatamente proteínas. Estos virus pueden dividirse en dos grupos, y ambos se reproducen en el citoplasma:

a) Virus con ARNm policistrónico formado por el genoma ARN y traducido en una poliproteína, la cual posteriormente es rota para formar proteínas maduras.
b) Virus con transcripción compleja, en los que se emplean ARNm subgenómicos, errores ribosomales y procesamiento proteolítico de poliproteínas.

En este grupo IV se incluyen los Picornavirus (una familia de virus bien conocidos como el de la hepatitis A, Enterovirus, Rhinovirus, Poliovirus y el de la fiebre aftosa), virus del SARS, virus de la hepatitis C, virus de la fiebre amarilla y virus de la rubeola (Astroviridae, Caliciviridae, Coronaviridae, Flaviviridae, Picornaviridae, Arenaviridae y Togaviridae) (fig. 16).

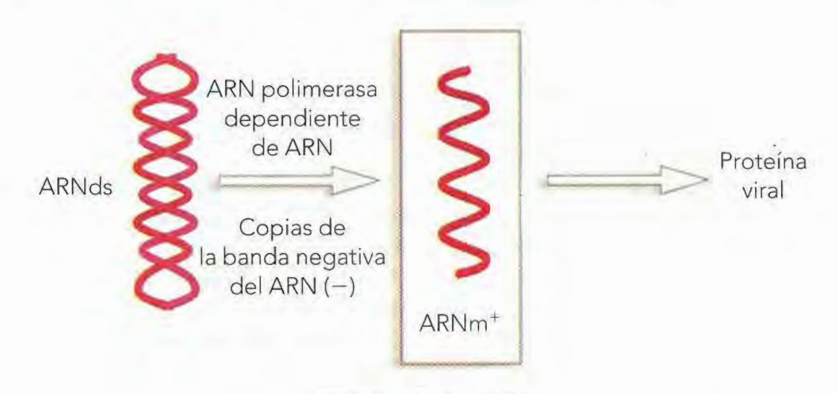


Figura 16. Grupo IV.

Grupo V. Tienen ARN de una sola banda en sentido negativo (ARNss). El ARN (−) es copiado en un ARN (+) que funciona como ARNm, el cual es traducido en proteína viral.

Los virus de ARN con sentido negativo, y en realidad todos los genes definidos como sentido negativo, no pueden ser directamente reconocidos por las polimerasas del huésped para formar inmediatamente proteínas. En realidad deben ser transcritos por las polimerasas virales en una forma leíble, la cual es equivalente a una forma recíproca de sentido positivo. Estos virus pueden dividirse en dos grupos:

a) Los que contienen genomas no segmentados, para los que el primer paso en la replicación es la transcripción del genoma de una sola banda (−) por la ARN polimerasa dependiente del ARN viral, para dar ARNm monocistrónico que encifra a varias proteínas virales. En este caso, se produce una copia del genoma en sentido (+) que sirve de molde para la producción del genoma de una banda (−). La replicación se efectúa dentro del citoplasma.
b) Los que contienen genomas segmentados, para los cuales la replicación se efectúa en el núcleo y la ARN polimerasa dependiente de ARN viral produce ARNm monocistrónico a partir de cada segmento del genoma.

La mayor diferencia entre los dos tipos de virus es el lugar donde se efectúa la replicación.

Ejemplos: Orthomyxovirus, Paramyxovirus y Rhabdovirus. Los virus del Ébola y Marburgo son miembros de este grupo, además del virus de la influenza, paperas (*parotiditis*), sarampión (*measles*) y rabia (familias: Arenaviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Bunyaviridae y Rhabdoviridae, esta última incluye al virus de la rabia) (fig. 17).

Virus de transcripción reversa

Grupo VI. Estos virus poseen ARN de una sola banda y se replican usando la transcriptasa reversa.

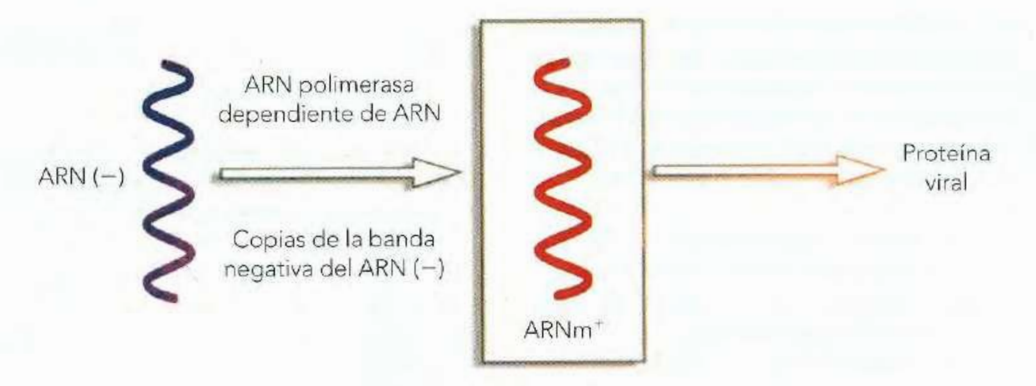


Figura 17. Grupo V.

La banda de ARN (+) es copiada en reversa en una banda de ADN (−). Ahora, a partir de la banda negativa de ADN (−) se forma un ADN intermedio de doble banda. La banda de ADN (−) es copiada en ARNm (+) viral, el cual es traducido en proteína viral.

Una familia de esta clase de virus incluye a los Retrovirus, los cuales emplean la enzima transcriptasa reversa para convertir el ARN+ en ADN que sirve de molde para formar proteínas. El ADN es "empalmado" (*spliced*) dentro del genoma del huésped utilizando la integrasa de tal modo que la replicación se inicia con la participación de las polimerasas del huésped (fig. 18).

Ejemplos: de los Retrovirus el VIH es un miembro de ellos: el Retroviridae.

Grupo VII. Poseen ADN de doble banda (ADNds con ARNss intermedios) y se replican usando la transcriptasa reversa.

El virus de la hepatitis B pertenece a este grupo (familia Hepadnaviridae). Tiene un genoma circular de doble banda (ADNccc) que sirve de molde para la producción de ARNm viral y un ARN subgenómico. El pregenoma de ARN sirve como molde para la transcriptasa reversa viral y para la producción del genoma de ADN.

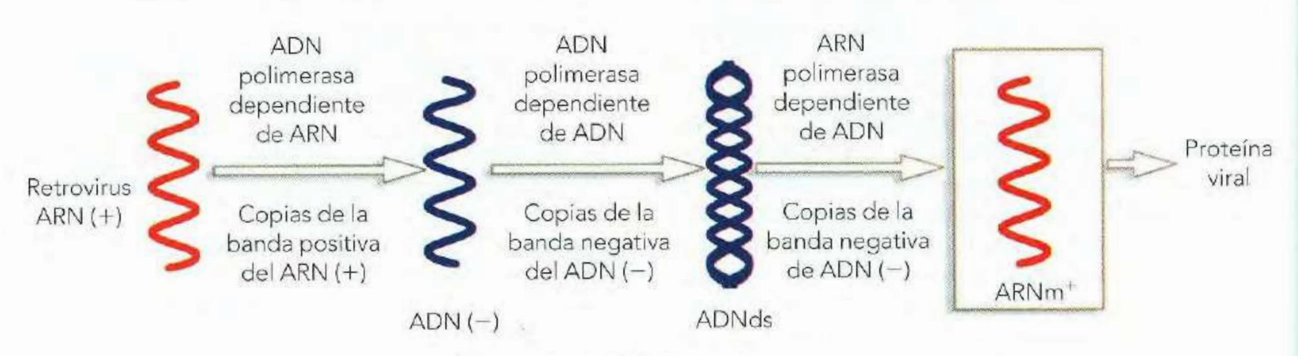
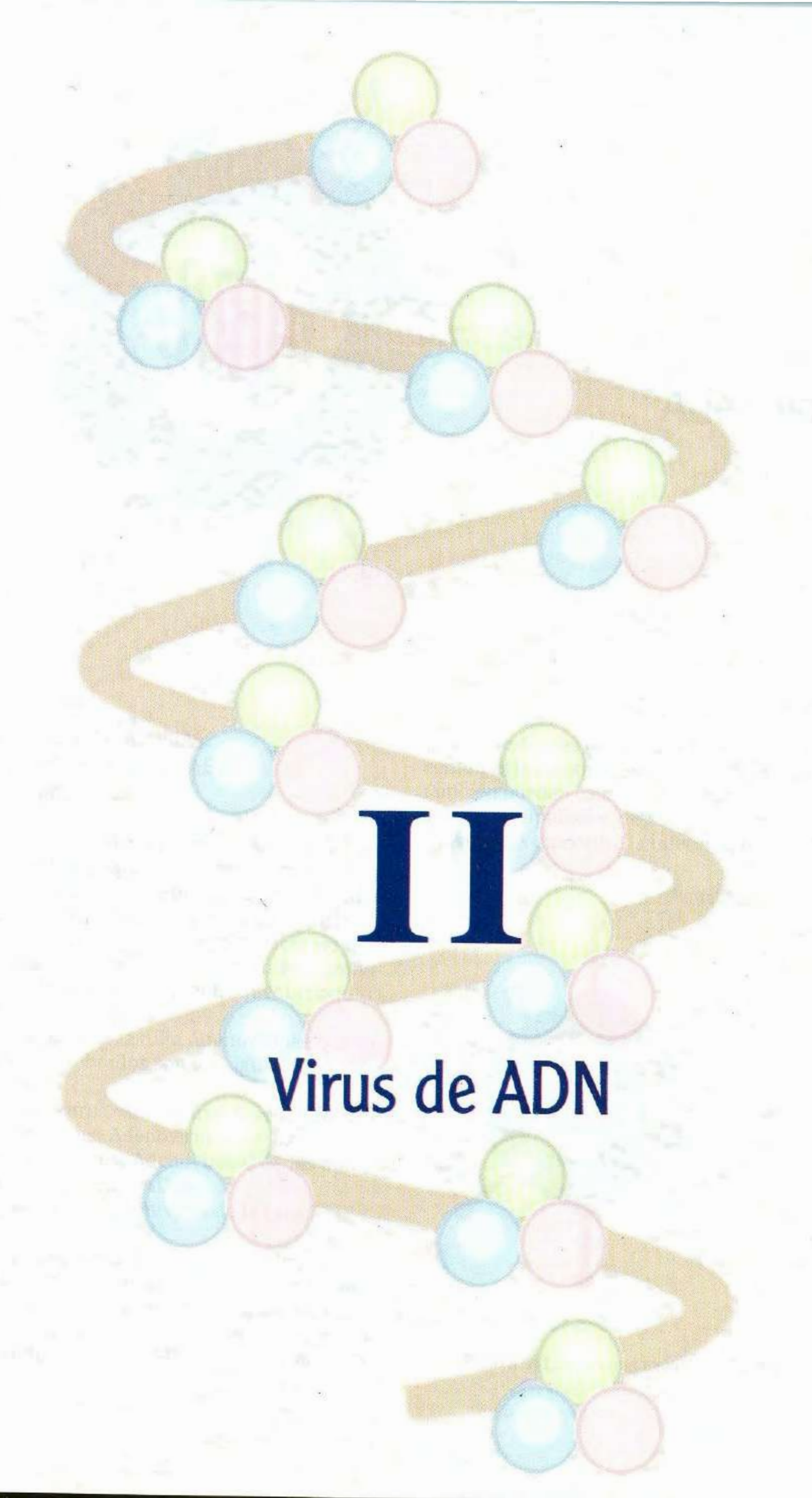
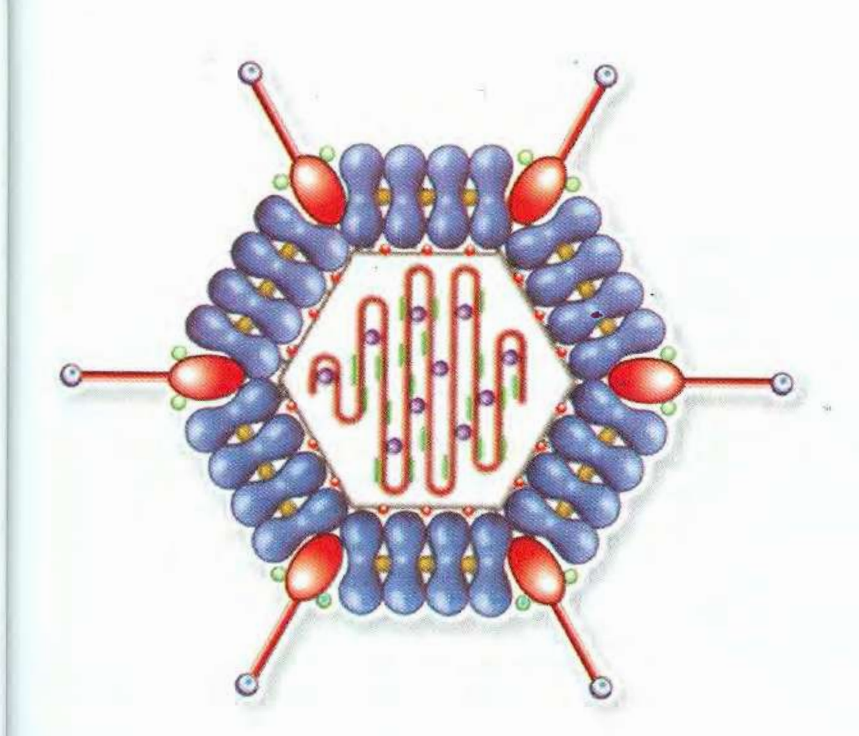


Figura 18. Grupo VI.



II

Virus de ADN



I

Adenovirus

INFECCIONES RESPIRATORIAS, DEL OJO, GASTROINTESTINALES Y MENINGOENCEFALITIS

Los Adenovirus pertenecen a la familia *Adenoviridae*. Infectan a varias especies de animales, incluyendo a los humanos. Fueron aislados originalmente de las adenoides (amígdalas faríngeas) y de éstas deriva su nombre. Infectan el tracto respiratorio superior y a menudo producen conjuntivitis, amigdalitis, otitis y laringotraqueobronquitis (*croup*).

Los géneros de la familia Adenoviridae que infectan a los vertebrados son los siguentes:

- Aviadenovirus, Adenovirus A de las aves.
- Atadenovirus, Adenovirus D de los ovinos.
- Mastadenovirus, Adenovirus C de los humanos, y otros como AD-36.
- Siadenovirus, Adenovirus de la rana.

Son seis las especies de Adenovirus humanos del género Mastadenovirus que aquí vamos a tratar, las cuales pueden causar infecciones, desde las respiratorias (principalmente por HAdV-B y HAdV-C y conjuntivitis por HAdV-B y HAdV D) hasta las gastrointestinales (serotipo HAdV-F). La forma más común es la enfermedad respiratoria, sin embargo, también pueden causar otros padecimientos como cistitis, y salpullidos, dependiendo del serotipo de Adenovirus que cause la infección (fig. 1.1).

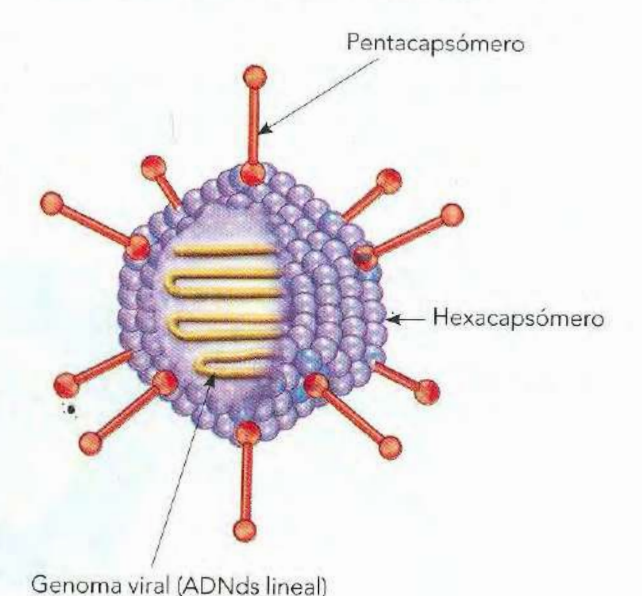


Figura 1.1. Representación de un Adenovirus.

Estructura viral

Los Adenovirus representan a los más grandes de los virus no envueltos y tienen el máximo tamaño que pueda ser transportado a través del endosoma. Tienen cápsides icosaédricas con 12 vértices y siete proteínas en la superficie.

Son virus desnudos, su tamaño es de 90 a 100 nm, están compuestos de una nucleocápside icosaédrica y de un genoma de ADN lineal de doble banda, con un total de 30 000 a 42 000 nucleótidos. Este material nucleico le permite al virus encifrar aproximadamente de 30 a 40 proteínas.

El cociente guanina/citosina es muy variable y puede ser de entre 48 a 61 %. La secuencia del ADN tiene terminales invertidas repetidas en el extremo 3' ITR (*Inverted Terminal Repeats*) de 50 a 200 nucleótidos de longitud. La importancia de estas secuencias ITR reside en que sirven para dirigir la recombinación homóloga inter e intramolecular de los genomas de AAV. En el extremo 5' del ADN tiene una proteína VPg, ligada al genoma viral (*Viral Genome-Linked Protein*).

Proteínas del cápside

El cápside viral contiene al menos nueve proteínas:

a) Proteínas principales (*Major capsid proteins*), proteína II (hexon), proteína III (penton base) y proteína IV (fibra).

b) Proteínas menores (*Minor capsid proteins*), IIIa, VI, VIII y IX.

Las otras dos proteínas, la V y la VII, se hallan empacadas con el ADN genómico en el núcleo viral.*

Las proteínas de los cápsides del Adenovirus tienen la función principal de unirse específicamente a los receptores de la superficie celular. Por ejemplo, la estructura de la proteína II (hexon) que es la más grande y abundante de las proteínas estructurales del cápside revela varias características distintivas, relacionadas con su función, como es la de ser una cubierta protectora estable, que muestra los determinantes inmunológicos específicos, propios de la superficie del virión.

La proteína III (penton) tiene la capacidad de unirse a las integrinas y la proteína IV (fibra) al receptor CAR (Coxsackie-Adenovirus receptor). Durante la infección, la proteína VI participa en el escape de la partícula viral desde el endosoma.

Por medio de un análisis de virus mutantes se sugiere que la proteína VIII desempeña un papel importante en la estabilidad estructural del virión. A la proteína IX se le ha descrito la función de actuar como cemento del cápside. Estas proteínas fueron numeradas del II al IX, en razón de su movilidad electroforética, empleando partículas purificadas de HAdV-2 separadas en gel de SDS-poliacrilamida (figs. 1.2 y 1.3).

* Aunque no aparece en la figura, se puede mencionar a la proteína teminal TP, que induce cambios sutiles en la estructura que influye en la interacción de otras proteínas de replicación.

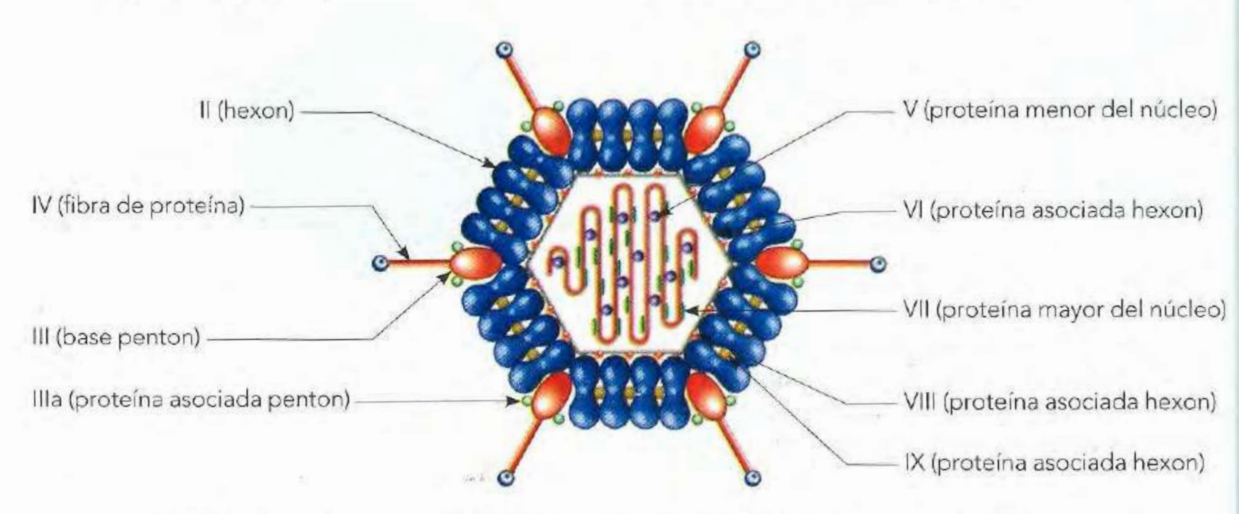


Figura 1.2. Estructura de un Adenovirus en el cual se muestran sus componentes proteínicos.

IV (fibra)
III (base penton)
II (hexon)
IIIa
IX
VI
VIII

a)

b)

Figura 1.3. Representación simplificada de la parte externa del cápside que muestra tres proteínas principales y cuatro menores: las principales son la fibra (IV), la base penton (III) y la hexon (II). Las menores son la IIIa, IX, VI y VIII (*a*). Apariencia externa del Adenovirus (*b*). (Tomada de J. Vellinga, S. Van der Heijdt y R. C. Hoeben, "The adenovirus capsid: major progress in minor proteins", *Journal of General Virology*, **86:**1581-1588, 2005.)

El virión tiene la proteína IV (*spike*), una fibra asociada por cada cápside, que le ayuda a establecer la unión vía el receptor Coxsackie virus-Adenovirus, con la superficie de la célula huésped.

El receptor para el virus Coxsackie y para el Adenovirus se conoce también como CXADR (*Coxsackie Adenovirus Receptor*) y está cifrado por un gen humano. Esta proteína es un receptor de membrana tipo 1 para el grupo B, de Coxsackie-Adenovirus (fig. 1.4).

Ambas bandas de ADN del genoma del Adenovirus encifran alrededor de 30 proteínas. La transcripción se presenta en tres etapas: temprana inmediata, temprana y tardía.

El genoma viral se divide en cinco regiones: E1a, E1b, E2 (*b* y *a*), E3 y E4 (fig. 1.5 y cuadro 1.1).

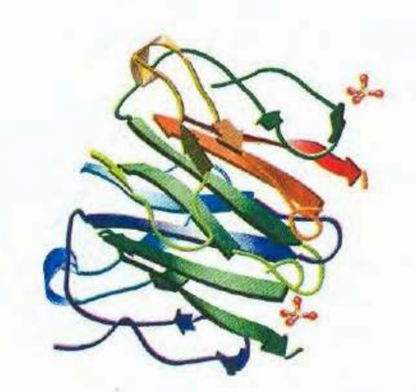


Figura 1.4. Receptor humano para el Coxsackie-Adenovirus (CXADR). El receptor para el virus Coxsackie y para el Adenovirus se conoce también como CXADR y está encifrado por un gen humano. Esta proteína es un receptor de membrana tipo I para el grupo B de Coxsackie-Adenovirus.



Figura 1.5. Diagrama del genoma lineal de un Adenovirus. Obsérvense los genes tempranos siguientes: E1a activa a la célula huésped para entrar en la fase S del ciclo celular; E1b induce el crecimiento celular; E2a y E2b encifran a la ADN polimerasa, a la proteína terminal y a la proteína involucrada en la transcripción y replicación del ADN; E3 modula la respuesta inmune a la infección viral y encifra dos proteínas: una que bloquea el transporte del MHC a la membrana plasmática y otra que inhibe la lisis de las células infectadas; E4 se relaciona con la regulación y expresión del gen temprano y tardío, en el transporte del ARNm, el cierre de la expresión del gen celular, la replicación del ADN viral y el ensamble del virión. (MHC, *mayor histocompatibility complex*.)

Cuadro 1.1. Las cinco regiones del genoma.

Genes adenovirales	*Función*
Genes tempranos (E): E1a, E1b, E2, E3 y E4	Transcripción del gen adenoviral, replicación, supresión inmune del huésped, inhibición de la apoptosis celular del huésped
Genes tardíos: IX, IVa2	Empacamiento
Unidad principal tardía	Ensamblado

Existen aproximadamente más de 52 diferentes serotipos de Adenovirus inmunológicamente distintos, clasificados en seis especies (A-F) de acuerdo con las similaridades en sus secuencias y propiedades de aglutinación. Estas especies son responsables de 5 a 10 % de las infecciones del sistema respiratorio superior en niños y adultos.

Ciclo replicativo

Los Adenovirus se replican en el núcleo de las células del mamífero, utilizando la maquinaria de replicación del huésped (fig. 1.6).

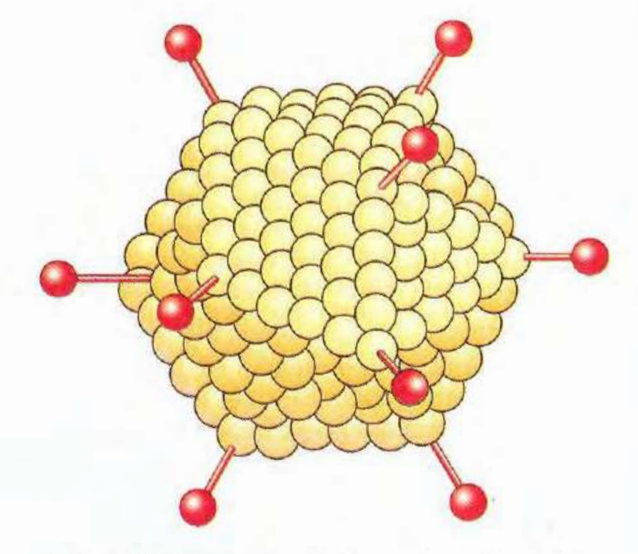


Figura 1.6. Estructura simplificada de un Adenovirus.

La entrada del Adenovirus en la célula huésped implica dos tipos de interacciones: una, iniciada por el área del botón de la fibra de proteína, uniéndose al receptor celular; otra, donde un motivo especializado en la base de la pentaproteína viral interacciona con una molécula proteínica del receptor celular conocido como integrina.

Los dos receptores en el huésped son: la proteína reguladora CD46 (*Cluster of Differentiation* 46), que se expresa de manera ubicua para el serotipo del Adenovirus humano del grupo B, y el receptor Coxsackie virus-Adenovirus (CAR) para todos los otros serotipos. Existen otras investigaciones que proponen que las moléculas de ácido siálico y complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *mayor histocompatibility complex*) pueden tener también capacidad receptora.

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es una amplia región genómica que se halla en la mayoría de los vertebrados y, en el caso de los mamíferos, desempeña un papel importante en el sistema inmune y en la autoinmunidad.

La interacción con una molécula correceptora, la αv integrina, es la que induce la polimerización de la actina, permitiendo la entrada del virión en la célula huésped dentro del endosoma. Una vez que entra el virus, el endosoma se acidifica, lo cual altera la topología del virus provocando la disociación de los componentes del cápside. Estos cambios resultan en la liberación del virión hacia el interior del citoplasma.

Con la ayuda de los microtúbulos celulares el virus es transportado al poro nuclear donde la partícula viral es desensamblada.

El ADN viral liberado puede entrar en el núcleo y después asociarse con moléculas de histona. Ahora se efectúa la expresión genética y se generan nuevas partículas virales.

Terapia génica

Los Adenovirus, como un instrumento para manipular genes, fueron introducidos por primera vez en terapia génica, desde principios de 1990. Estos virus tienen un enorme potencial como vectores para la vacunación y la terapia génica, debido a que se pueden alterar genéticamente in vitro (fig. 1.7).

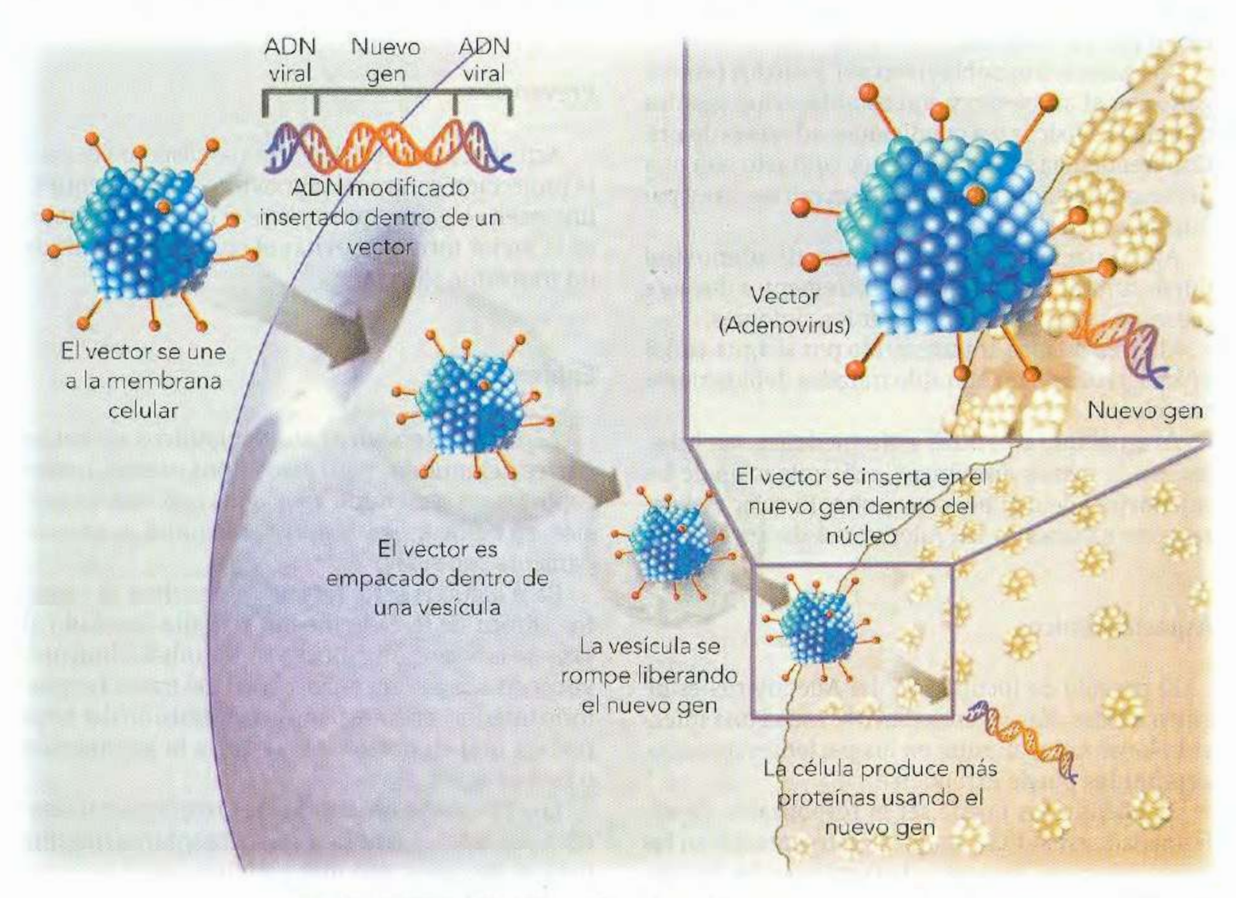


Figura 1.7. Terapia génica utilizando un Adenovirus como vector.

Para esto, un segmento de ADN que encifre una enzima, cuyo producto proteínico corrija un defecto genético humano, o un antígeno que estimule una respuesta inmune, se puede insertar en el genoma de un Adenovirus y entonces se puede llevar a la célula huésped para eliminar el error.

Los Adenovirus pueden infectar a una amplia variedad de células y tejidos; por ejemplo, una copia normal del gen defectuoso en pacientes con *fibrosis cística*, que se puede insertar por medio de un vector de ADN adenoviral.

Los vectores adenovirales se han empleado en varios estudios de biología molecular, como en la oncogénesis, regulación transcripcional y producción de proteínas.

Trasmisión

La ruta para la trasmisión de los Adenovirus puede ser primariamente vía aerosoles respiratorios (gotitas de saliva); sin embargo, pueden propagarse por vía fecal o también por contacto de mano a ojo, o por vía venérea.

Los Adenovirus sobreviven por periodos prolongados en el ambiente y son estables a los agentes químicos o físicos y a condiciones adversas de pH. Con frecuencia se trasmiten por contacto con una persona infectada, o por objetos como toallas y pañuelos con partículas virales.

Algún paciente con gastroenteritis adenoviral puede arrojar el virus en sus excrementos durante meses, a pesar de no presentar los síntomas.

El virus puede ser transferido por el agua en las piscinas cuando no han sido tratadas debidamente con cloro.

Al igual que con otras enfermedades, un buen lavado de manos disminuye la diseminación de los Adenovirus de una persona a otra. El calor y el detergente eliminan a los Adenovirus de los objetos.

Aspectos clínicos

El periodo de incubación del Adenovirus es de cinco a ocho días y generalmente causa una infección localizada, aunque en los pacientes inmunodeprimidos puede extenderse.

El Adenovirus puede ser el responsable de enfermedad respiratoria aguda o gastroenteritis en los niños. Además, es común la combinación de conjuntivitis con amigdalitis.

La mayoría de la gente se recupera de la infección por sí misma, pero en el caso de los inmunodeficientes, éstos pueden morir.

Diagnóstico

Se puede realizar un diagnóstico por inmunoanálisis enzimático, inmunofluorescencia, técnicas de aislamiento y cultivo del virus, detección de antígenos y reacción de polimerasa en cadena (PCR).

Tratamiento

No existe un tratamiento de las infecciones por drogas antivirales, solamente se calman los síntomas como la fiebre con paracetamol (acetaminofén).

Para la conjuntivitis puede prescribirse un antibiótico, ya que toma tiempo saber si la infección ocular es de origen bacteriano o viral y ayuda a prevenir las infecciones secundarias.

Prevención

Actualmente no existen vacunas disponibles para la protección contra el Adenovirus. Como siempre, una buena higiene, que incluye el lavado de manos, es la mejor forma de evitar el contagio a partir de un individuo infectado.

Epidemiología

Algunos Adenovirus son endémicos en varias partes del mundo, pero otros tipos causan brotes esporádicos a menudo asociados con una trasmisión en balnearios y pequeñas lagunas inadecuadamente saneadas.

Para algunos serotipos de Adenovirus el espectro clínico de la enfermedad se halla asociado al sitio de la infección; puede ser por inhalación, provocando una severa enfermedad del tracto respiratorio inferior, mientras que la transmisión del virus por vía oral en ocasiones no causa la enfermedad o ésta es ligera.

Los brotes de enfermedades respiratorias asociadas a Adenovirus pueden presentarse durante todo el año, pero son más comunes en el invierno y a principios del otoño.

BIBLIOGRAFÍA

Burkholder Amy, "A killer cold? Even the healthy may be vulnerable", *CNN*, 2007.

Fenner, Frank J., Gibbs, E. Paul J., Murphy, Frederick A. y cols., *Veterinary Virology*, 2a. ed., Academic Press, Inc., 1993.

Fields, *Virology*, 3a. ed., Lippincott-Raven, págs. 2111-2171, Filadelfia, 1996.

Foy H. M., *Adenoviruses*, 4a. ed., en Evans, A. y Kaslow R. (dirs.), *Viral Infections in Humans: epidemiology and control*, Nueva York, 1997.

Horwitz, M. S., *Adenoviruses*, 3a. ed., en Fields B. N., Knipe, D. M. y Howley, P. M. (dirs.), *Fields Virology*, Lippincott-Raven, Filadelfia, 1995.

Meier y Greber, "Adenovirus endocytosis", *J. Gene. Med.*, **6**:S152-S163, 2004.

White y Fenner, *Medical Virology*, 4a. ed., Academic Press, págs. 306-315, San Diego, 1994.

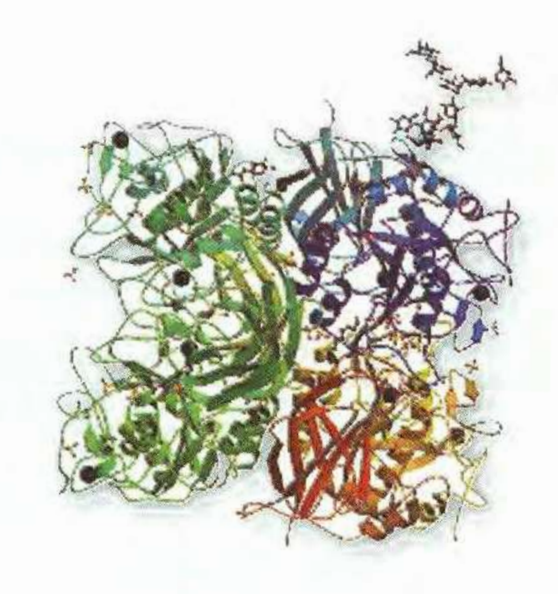
Wigland y cols., "Adenoviridae: Second Report", *Interviriology*, **18**:169-176, 1982.

Wu y Nemerow, "Virus yoga: the role of flexibility in virus host cell recognition", *Trends. Microbiol.*, 12:162-168, 2004.

Yang, Yiping y cols., "Inactivation of E2a in Recombinant Adenoviruses Improves the Prospect for Gene Therapy in Cystic Fibrosis", *Nature Genetics*, 7:362-369, 1994.

2

Papilomavirus



VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Estos virus pertenecen a la familia de los *Papilomaviridae*. Una taxonomía universal sin ambigüedades de los virus es vital para distinguir los miles de ellos que se han aislado a partir de humanos, animales, plantas, hongos y bacterias. Anteriormente, hubo gran confusión y duplicación sobre los virus aislados, hasta que en 1996, en Moscú, se llevó a cabo el primer Congreso Internacional de Microbiología.

En esa ocasión se creó el ICTV con la tarea de desarrollar un esquema universal y sencillo para todos los virus. No fue sino hasta el año 2000 cuando los virus del polioma estuvieron clasificados como un género de la familia *Papovaviridae*, pero con la publicación del *Séptimo Informe* de ese comité, la famila Papovaviridae se dividió en las dos nuevas familias siguientes:

- Papilomaviridae.
- Poliomaviridae.

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece al grupo de los virus de ADN que en un tiempo pasado se denominaron Papovavirus con base en tres prototipos:

- Papiloma.
- Polioma.
- Virus vacuolante (SV_{40}).

En 1932, Shope descubrió el primer virus del papiloma en conejos y logró producir verrugas en la piel, tanto de conejos silvestres como domésticos al inocularlos con extractos obtenidos a partir de verrugas presentes en estos conejos conocidos como "cola de algodón".

Por otra parte, se debe a Francis Peyton Rous, quien había demostrado previamente la existencia del virus del sarcoma en pollos, el haber demostrado que el virus del papiloma de Shope causaba cáncer de piel en conejos infectados. Esta fue la primera demostración de que un virus podía causar cáncer en mamíferos.

Los viriones del papiloma son estructuralmente parecidos a los del polioma y contienen también un ADN de doble banda circular, pero son de mayor tamaño. Sin embargo, los virus del papiloma no se relacionan con los del polioma en lo que se refiere a las secuencias de los nucleótidos en el ADN.

Los virus del papiloma pueden infectar a varias especies animales produciendo "verrugas benignas", llamadas papilomas y probablemente producen tumores malignos, como es el caso del

carcinoma cervical en los humanos. Ahora se reconoce que los papilomavirus son un grupo diverso de virus de ADN no envueltos, que infectan a todo tipo de animales desde las aves hasta los humanos.

Se conocen alrededor de 100 tipos de virus del papiloma humano y cuando menos seis virus para los bovinos. Los tipos de virus se basan en la homología del ADN, pero no en la serología. Los genomas de varios tipos tienen la misma organización general, pero difieren considerablemente en su longitud, en las secuencias del ADN y en las enfermedades que producen.

Existen varias clases de tumores humanos asociados con los diferentes tipos de virus del VPH; éstos incluyen diferentes formas de verrugas, lesiones premalignas y cánceres malignos de varios orígenes, los cuales tienen secuencias de ADN viral en sus células. Los tipos VPH 16 y 18 se hallan asociados a las lesiones malignas y premalignas de cérvix uterino y tracto anogenital.

La asociación regular de ciertos tipos de VPH, con varias clases de tumores humanos, aunque no es prueba de un papel etiológico del virus, sugiere fuertemente que está asociado, especialmente tanto por su capacidad reconocida transformante, como por la de inducir tumores.

En el caso de los carcinomas escamosos de cuello uterino, el concepto de una relación viral se encuentra apoyado por la frecuencia en que algunas mujeres tienen relaciones sexuales con varias parejas, ya que esta promiscuidad parece favorecer la difusión de los virus genitales como el VPH, que se halla en el esperma humano.

Un hecho clave, que llevó a los investigadores a relacionar la infección por VPH trasmitido sexualmente con el cáncer cervical, fue la de una mayor tasa de cáncer cervical, registrada en prostitutas, en comparación con las tasas bajas registradas en monjas. Hoy día se ha demostrado claramente que el VPH se trasmite fundamentalmente por contacto sexual.

Estructura viral

El VPH no es envuelto, lo que significa que la parte externa o cápside no está cubierta por una membrana lipídica. La proteína viral, conocida como VPH L1, sirve para formar la estructura del cápside de 60 nm, compuesto de 72 capsómeros en forma de estrella (fig. 2.1).

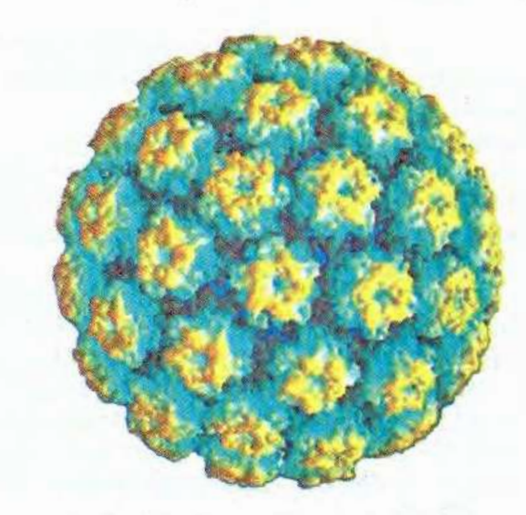


Figura 2.1. Cápside del virus del papiloma.

Como la mayoría de los virus no envueltos, el cápside es de geometría regular y simetría icosaédrica. El autoensamble de partículas parecidas a un virus, compuestas de L1, son la base de un grupo de vacunas profilácticas diseñadas para producir anticuerpos neutralizantes del virus para proteger la infección inicial del VPH.

Genoma

El genoma del virus del papiloma consiste en una molécula circular de doble banda de ADN de aproximadamente 8000 pares de bases de longitud. Está empacada dentro del virión, junto con proteínas de histonas celulares, las cuales le sirven para envolver el ADN.

El genoma del VPH se divide en tres regiones principales:

- *Región temprana* (E). Con varios genes que encifran proteínas responsables de la transcripción, replicación y transformación; que se expresan inmediatamente después de la infección de una célula huésped.
- *Región tardía* (L). Con los genes L1 y L2, que encifran las proteínas principal y menor del cápside, todos en la misma banda de ADN.
- *Región de control.* Con elementos regulatorios de la transcripción y la replicación.

Lo anterior representa una marcada diferencia entre los Papilomavirus y los Poliomavirus, ya que

estos últimos tipos de virus expresan sus genes de tipo temprano y tardío, por transcripción bidireccional de ambas bandas de ADN.

Esta diferencia es el principal factor, el cual permitió establecer que los Papilomavirus y los Poliomavirus probablemente nunca compartieron un ancestro común, a pesar de las marcadas similitudes en las estructuras de sus viriones.

El virión contiene la pequeña proteína del cápside, conocida como L2, que realiza varias funciones, como son, la de facilitar el empaque del genoma viral dentro de los viriones formados y la entrada del virus infeccioso en las nuevas células del huésped. La proteína L2 puede ser de interés para un posible "blanco" de vacunas profilácticas contra el VPH (fig. 2.2).

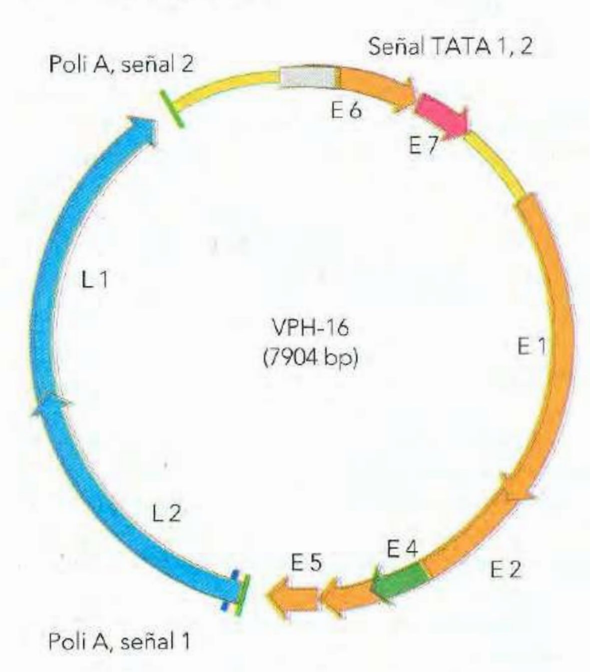


Figura 2.2. Organización del genoma del VPH tipo 16.

A continuación se señalan los oncogenes virales y su posible función:

- Gen *E1*. Encifra una proteína que es responsable de la replicación viral.
- Gen *E2*. Sirve como regulador de la transcripción viral y el mantenimiento del ADN viral como un epitoma estable.
- Gen *E3*. Existe sólo en unos pocos tipos de virus del papiloma, pero no se sabe cuál es su función.
- Gen *E4*. En el caso del virus VPH-1, la proteína E4 puede representar hasta 30 % de la proteína total de la superficie de una verruga.
- Gen *E5*. En algunos tipos de virus del papiloma esta proteína funciona como un oncogén, activando los receptores del crecimiento celular.
- Gen *E6*. Su principal función es la de inactivar a la proteína p53, supresora de tumores. Puede ser un blanco de vacunas terapéuticas para el VPH.
- Gen *E7*. En la mayoría de los tipos de virus del papiloma la función primaria de esta proteína es la de inactivar a los miembros de la familia pRb de proteínas supresoras de tumores.
- Gen *E8*. Únicamente unos pocos tipos de virus del papiloma, tienen la capacidad de expresar una proteína a partir del gen E8.
- Gen *L1*. Encifra las proteínas de los cápsides que se ensamblan in vitro y son la base para las vacunas profilácticas contra varios tipos de VPH.
- Gen *L2*. Además de cooperar con el gen L1 para empacar el ADN viral dentro del virión, el gen L2 participa encifrando un número de proteínas celulares durante el proceso infectivo de entrada. Después de que el virión ha entrado, la proteína L2 debe ser destruida por la proteasa celular llamada furina.

La furina es una enzima que rompe los enlaces entre dos aminoácidos [Arg-X-(Arg/Lys)-Arg'] y se le conoce también como PACE (*Paired basic Amino acid Cleaving Enzyme*). Pertenece a la familia del tipo de las pro-proteínas tipo subtilisina. Los miembros de esta familia procesan proteínas precursoras latentes en productos biológicamente activos (fig. 2.3).

Esta enzima es muy abundante en el aparato de Golgi, donde rompe a ciertas proteínas, como a las de la envoltura del VIH, de la influenza y el dengue, para convertirlos en virus totalmente funcionales. También la toxina del ántrax, la exotoxina de Pseudomonas y el VPH son procesados por la furina durante su entrada en las células huésped.

Especificidad viral

Los virus del papiloma tienden a ser altamente especie-específicos. En un estudio con animales del zoológico se buscó en la piel de la región frontal la

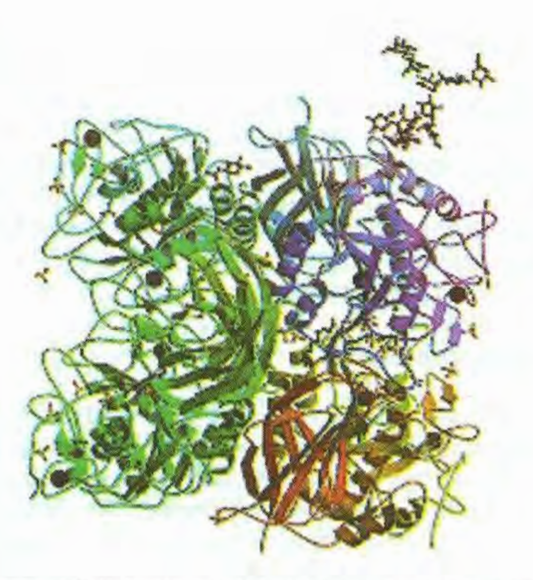


Figura 2.3. Estructura de la furina, una enzima de tipo proteasa.

posible presencia de ADN del virus del papiloma mediante PCR, pero no se encontraron pruebas de una trasmisión interespecies.

Sin embargo, la trasmisión interespecies se ha detectado para el caso del virus del papiloma bovino (BPV) tipo 1. En su huésped natural, los bovinos, el BPV-1 induce grandes verrugas fibrosas en la piel y, por otra parte, en los caballos puede producir incidentalmente tumores benignos, conocidos como sarcoides.

Tambien hay informes sobre la presencia de Papilomavirus en pequeños roedores, como en el hámster sirio, la rata de África y el ratón europeo; sin embargo, hasta ahora no se ha logrado infectar experimentalmente algún ratón de laboratorio, para usarlo como modelo en la investigación del VPH.

El virus del papiloma se replica exclusivamente en los queratinocitos, que forman las capas epiteliales estratificadas de la capa más externa de la piel conocida como epidermis, lo mismo que algunas superficies mucosas, como las del interior de las mejillas o las paredes de la vagina, que son ejemplos de epitelio "escamoso" estratificado (células aplanadas que parecen escamas de pez).

Ciclo viral

Las células *stem* de los queratinocitos de la capa basal se piensa que son el blanco inicial de la infección por el Papilomavirus. Se acepta que el virus del papiloma se introduce en las células de la capa basal a través de pequeñas heridas, conocidas como microtraumas, en la superficie de la piel o de las mucosas.

Las interacciones entre L1 y los carbohidratos sulfatados de la superficie celular promueven la unión inicial del virus, el cual es introducido desde la superficie al compartimiento conocido como endosoma.

Enseguida, la pequeña proteína L2 del cápside altera la membrana del endosoma, permitiendo que el genoma viral se escape dentro del citoplasma facilitando su paso al área del núcleo celular, el cual es rico en factores de transcripción que promueven la expresión de los genes virales.

La expresión de los genes virales L1 y L2 de la etapa tardía se lleva a cabo estrictamente en los queratinocitos de las capas más externas de la piel o de las superficies mucosas.

Características

Alrededor de 30 a 40 VPH se trasmiten comúnmente por contacto sexual, infectando la región anogenital, aunque también se han descrito infecciones orofaríngeas. Dentro de los virus del papiloma, capaces de afectar al hombre, los hay con o sin efecto oncógeno y se les puede clasificar como de alto y bajo riesgo.

Algunos de los tipos de trasmisión sexual (tipos 6 y 11) pueden causar verrugas genitales, mientras que otros pueden infectar los genitales y no causar signos apreciables de infección. Cerca de 12 tipos de VPH (incluyendo los tipos 16, 18, 31, 45) se llaman de "alto riesgo", debido a que pueden disparar un cáncer cervical o también cáncer anal, vulvar o de pene.

Varios tipos de VPH, particularmente el tipo 16, han sido asociados con el carcinoma orofaríngeo de células escamosas, una forma de cáncer de cabeza y cuello cervical. El cáncer inducido por VPH con frecuencia tiene secuencias virales integradas en el ADN celular. Algunos de los genes "tempranos" de VPH, como E6 y E7, se conocen como oncógenos promoviendo el crecimiento tumoral y su transformación en maligno.

En síntesis, el p53 es un gen supresor tumoral que detiene el ciclo celular cuando hay ADN dañado, pero las proteínas E6 y E7 trabajan inhibiendo los genes supresores de tumores, en tal proceso el E6 inhibe al p53, mientras que el E7 inhibe a los p53, p21 y RB.

La mayoría de las infecciones por VPH son resueltas rápidamente por el sistema inmune y no progresan a cáncer cervical. Debido a que el proceso de transformación de células cervicales normales a cancerosas es lento, el cáncer ocurre en gente que ha sido infectada con el virus por un largo tiempo, usualmente una década o más.

El contacto de sexo anal o de sexo oral con una pareja sexual infectada de VPH puede incrementar el riesgo de desarrollar esos tipos de cáncer.

Evolución

La evolución del virus del papiloma es muy lenta y esto se debe, probablemente, al hecho de que el genoma del virus es una doble banda de ADN genéticamente estable, que se replica con alta fidelidad por la maquinaria replicativa del huésped.

Se piensa que los virus generalmente coevolucionaron con una especie particular de huésped animal durante millones de años. Un ejemplo en particular es el VPH-16 que ha evolucionado ligeramente, cuando la población humana se ha expandido por todo el mundo y ahora varía en diferentes regiones geográficas en una forma que quizá refleja la historia de las migraciones humanas.

Otros tipos de VPH, como el VPH-13, varían relativamente poco en las diferentes poblaciones humanas. De hecho, la secuencia del VPH-13 se parece bastante al virus del papiloma de los bonobos, también conocidos como chimpancés pigmeos. Sin embargo, no está claro si esta similitud se debe a una reciente trasmisión interespecies o porque el VPH-13 ha cambiado muy poco en la línea evolutiva, desde los seis millones de años en que se separaron los humanos de los bonobos.

Estudios de laboratorio

Debido a que el ciclo biológico del virus requiere estrictamente la diferenciación del queratinocito, se ha detenido el estudio del virus en condiciones de laboratorio, puesto que se requiere el uso de líneas celulares convencionales para hacer crecer los virus.

Diagnóstico

Las pruebas de Papanicolaou cervical (Pap) y de ADN se usan para detectar anormalidades celulares y la presencia del VPH. Esto permite la remoción quirúrgica localizada de condilomas y/o lesiones precancerosas antes del desarrollo de cáncer cervical invasivo. Aunque el amplísimo uso del Pap ha reducido la incidencia y letalidad del cáncer cervical en países en desarrollo, la enfermedad aún causa la muerte a nivel mundial de varios centenares de mujeres.

Vacuna preventiva

El Gardasil es una vacuna contra el VPH recientemente aprobada, que bloquea la infección inicial contra varios de los tipos más comunes sexualmente trasmitidos, la cual puede favorecer la disminución de la incidencia del cáncer por VPH. El Gardasil también ayuda a proteger del cáncer de cuello uterino contra cuatro tipos de Papilomavirus humano (VPH): dos tipos que causan 70 % de los casos de cáncer cervical y dos tipos más que causan 90 % de las verrugas genitales.

El Gardasil se comercializa por Merck & Co., Inc. Los ensayos clínicos de la vacuna, realizados entre mujeres adultas con un promedio de edad de 23 años, mostraron protección contra la infección inicial por los serotipos 16 y 18, que en conjunto causan aproximadamente 70 % de los cánceres de cervix. Estos serotipos de VPH también causan tumores anorrectales tanto en mujeres como en hombres.

La vacuna también protege contra los serotipos 6 y 11, causantes de 90 % de las verrugas genitales. Las mujeres pueden ser vacunadas en un margen de edad de entre los nueve y 26 años.

Glaxo-Smith-Kline tiene otra vacuna profiláctica para el VPH conocida como Cervarix, la cual contiene extractos inactivados de dos diferentes tipos del virus: los tipos VPH 16 y 18, la cual estimula el sistema inmune para producir anticuerpos contra estos tipos de virus y prevenir los cambios precancerosos y el cáncer cervical.

Tanto hombres como mujeres son portadores del VPH, por lo que para erradicar la enfermedad los hombres tendrían que ser vacunados. Hoy día se llevan a cabo estudios para determinar la eficiencia de aplicar en niños la vacuna actual.

En octubre de 2007 el gobierno del Reino Unido anunció que todas las mujeres, a partir de los 12 años, serían vacunadas contra el VPH gratuitamente, en el contexto de un programa con un presupuesto de 100 millones de libras. Desde 2009 esta

vacuna se encuentra dentro del programa estándar de vacunación en el Reino Unido.

Uso de preservativos

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta, Georgia, afirma: "Aunque no se conoce exactamente el efecto de los preservativos en la prevención de la infección por VPH, el uso de ellos se ha asociado con una tasa más baja de cáncer de cérvix."

Los investigadores concluyeron que, "entre mujeres que empiezan a ser sexualmente activas, el uso constante del preservativo en sus relaciones con sus parejas, parece ser que reduce el riesgo de infección cervical y vulvovaginal".

Otros estudios han sugerido que el uso regular del condón puede limitar efectivamente que se esparza el VPH hacia otras áreas genitales en individuos ya infectados.

Síntomas

Algunos de los síntomas más importantes que sugieren la presencia del virus son:

- Irritaciones constantes en la entrada de la vagina con ardor y sensación de quemadura durante las relaciones sexuales (se denomina vulvodinia).
- Pequeñas verrugas en el área anogenital: cérvix, vagina, vulva y uretra (en mujeres) y pene, uretra y escroto (en varones).

Las verrugas pueden variar en apariencia (verrugas planas no visibles, o acuminadas visibles), número y tamaño, por lo que se necesita la asistencia de un especialista para su diagnóstico.

Tratamiento

Muchas víctimas de verrugas por VPH relatan el éxito de utilizar el vinagre de manzana (también llamado "de sidra") de origen orgánico (con acidez de 5 %). Se aplica en las áreas infectadas con una toalla de papel humedecida en vinagre y se asegura con cinta adhesiva, los mejores resultados se obtienen empleando dicha toalla empapada durante horas, o inclusive durante toda la noche.

El resultado es que la verruga se torna brillante y blanca y después de varios tratamientos comienza a tornarse negra y tarde o temprano desaparece. Muchos pacientes dicen haber tenido éxito empleando una mezcla de vinagre de manzana con pequeñas cantidades de ajo y aceite de árbol de té, preparando la solución en aceite, que humedece la piel y ayuda a retirar las verrugas.

Prevención

La única forma segura de prevenir la infección es no tener relaciones sexuales con personas infectadas, pero no todos los infectados conocen su condición. El uso de condones no evita el contagio con seguridad, pero se ha observado una cierta correlación con una tasa reducida de cáncer cervical.

BIBLIOGRAFÍA

Antonsson, A., Forslund, O., Ekberg, H. y cols., "La ubicuidad e imprecisa diversidad genómica de los papilomavirus humanos cutáneos sugieren un comensalismo natural de esos virus", *J. Virol.*, **74(24)**:11636-41, 2000.

Bleeker, M. C., Berkhof, J., Hogewoning, C. J. y cols., "VPH type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions", *Br. J. Cancer*, **92(8)**:1388-92, 2005.

Buck, C. B., Pastrana, D. V., Lowy D. R. y Schiller J. T., "Efficient intracellular assembly of papillomaviral vectors", *J. Virol.*, **78(2)**:751-7, 2004.

Calleja-Macias, I. E., Villa, L. L., Prado, J. C. y cols., "Worldwide genomic diversity of the high-risk human papillomavirus types 31, 35, 52, and 58, four close relatives of human papillomavirus type 16", *J. Virol.*, **79(21)**:13630-40, 2005.

Chin-Hong, P. V., Vittinghoff, E., Cranston, R. D. y cols., "Prevalencia relacionada con la edad de precursores de cáncer anal en hombres homosexuales: los estudios EXPLORE", *J. Natl. Cancer Inst.*, **97(12)**:896-905, 2005.

Christensen, N. D., "Cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) model system to test antiviral and immunotherapeutic strategies", *Antivir. Chem. Chemother.*, **16(6)**:355-62, 2005.

Cohen, J., "Salud Pública. Altas esperanzas y dilemas con una vacuna del cáncer cervical", *Science*, **308(5722)**:618-21, 2005.

Day, P. M., Baker, C. C., Lowy D. R. y Schiller, J. T., "Establishment of papillomavirus infection is enhanced by promyelocytic leukemia protein (PML) expression", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **101(39)**:14252-7, 2004.

De Villiers, E. M., Fauquet, C., Broker, T. R. y cols., "Classification of papillomaviruses", *Virology*, **324(1)**:17-27, 2004.

Doorbar, J., "The papillomavirus life cycle", *J. Clin. Virol.*, **32 Suppl 1**:S7-15, 2005.

D'Souza, G., Kreimer, A. R., Viscidi, R. y cols., "Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer",. *N. Engl. J. Med.*, **356(19)**:1944-56, 2007.

Dunne, E. F., Nelson, C. M., Stone, K. M. y cols., "Prevalencia de la infección por VPH entre hombres: revisión sistemática de la literatura", *J. Infect. Dis.*, **194(8)**:1044-57, 2006.

Dunne, E. F., Unger, E. R., Sternberg, M. y cols., "Prevalencia de la infección a VPH entre mujeres de Estados Unidos", *JAMA*, **297(8)**:813-9, 2007.

Gillison, M. L., "Virus del papiloma humano y prognosis de carcinoma orofaríngeo de células escamosas: implicaciones en estudios clínicos de cánceres de cabeza y cuello", *J. Clin. Oncol.*, **24(36)**:5623-5, 2006.

Gillison, M. L., Koch, W. M., Capone, R. B. y cols., "Evidencia de una asociación causal entre el virus del papiloma humano y los cánceres de cabeza y cuello", *J. Natl. Cancer Inst.*, **92(9)**:709-20, 2000.

Giroglou, T., Florin, Schafer, L. F., Streeck, R. E. y Sapp, M., "Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate", *J. Virol.*, **75(3)**:1565-70, 2001.

Greenblatt, R. J., "Virus del papiloma humano: enfermedades, diagnosis y posible vacuna", *Clinical Microbiology Newsletter*, **27(18)**:139-145, 2005.

Greer, C. E, Wheeler, C. M., Ladner, M. B. y cols., "Distribución de tipo de papilomavirus humano (VPH), y respuesta serológica a partículas de virus VPH tipo 6 en pacientes con verrugas genitales", *J. Clin. Microbiol.*, **33(8)**:2058-63, 1995.

Jackson, M. E., Pennie, W. D., McCaffery, R. E. y cols., "The B subgroup bovine papillomaviruses lack an identifiable E6 open reading frame", *Mol. Carcinog.*, **4(5)**:382-7, 1991.

Lowy, D. R. y Schiller, J. T., "Prophylactic human papillomavirus vaccines", *J. Clin. Invest.*, **116(5)**:1167-73, 2006.

McBride, A. A., McPhillips M. G. y Oliveira, J. G., "Brd4: tethering, segregation and beyond", *Trends. Microbiol.*, **12(12)**:527-9, 2004.

Meyers, C., Frattini, M. G. Hudson, J. B. y Laimins L. A., "Biosynthesis of human papillomavirus from a continuous cell line upon epithelial differentiation", *Science*, **257(5072)**:971-3, 1992.

Moreno-Lopez, J., H. Ahola, A. Stenlund, A. Osterhaus y U. Pettersson (1984). "Genome of an avian papillomavirus", *J. Virol.*, 51(3): 872-5

Noel, J., Lespagnard, L., Fayt, I. y cols., "Evidencia de infección con VPH, pero con falta del virus de Epstein-Barr en linfoepitelioma (semejante al carcinoma de cervix uterino: reporte de dos casos y revisión de literatura", *Hum. Pathol.*, **32(1)**:135-8, 2001.

Parkin, D. M., "The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002", *Int. J. Cancer*, **118(12)**:3030-44, 2006.

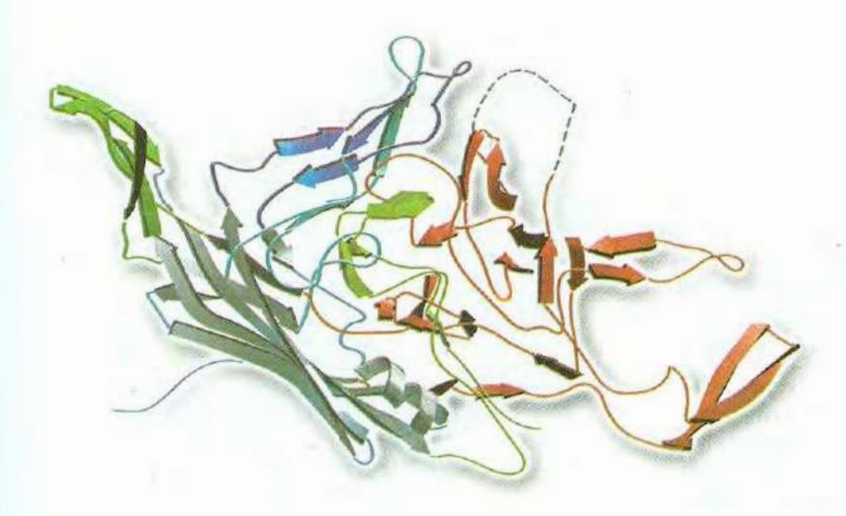
Richards, R. M., Lowy, D. R., Schiller J. T. y Day P. M., "Cleavage of the papillomavirus minor capsid protein, L2, at a furin consensus site is necessary for infection", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **103(5)**:1522-7, 2006.

Schiffman, M. H. y Castle, P., "Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia", *J. Natl. Cancer Inst.*, **95(6)**, 2003.

Sinal, S. H. y Woods, C. R., "Infecciones de papilomavirus humano en tracto genital y respiratorio de jóvenes", *Seminars in pediatric infectious diseases*, **16(4)**:306-16, 2005.

Van Ranst, M., Fuse, A., Fiten, P. y cols., "Human papillomavirus type 13 and pygmy chimpanzee papillomavirus type 1: comparison of the genome organizations", *Virology*, **190(2)**:587-96, 1992.

Winer, R. L., Hughes, J. P., Feng, Q. y cols., "Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women", *N. Engl. J. Med.*, **354(25)**:2645-54, 2006.



3

Parvovirus

PARVOVIRUS HUMANO B19 Y VIRUS ADENOASOCIADO

El Parvovirus y el virus adenoasociado pertenecen a la familia *Parvoviridae*, que comprende los más pequeños de todos los virus humanos; cada virión mide solamente de 20 a 25 nm de diámetro. El término *parvo* procede del latín *parvus*, que significa pequeño. En realidad el nombre de Parvovirus B19 se derivó del código de uno de los donadores del banco con sangre virémica.

Aunque se hallan ampliamente distribuidos en la naturaleza, los primeros Parvovirus se descubrieron hasta años recientes. El primero de ellos fue el Parvovirus B19 (a veces también llamado Eritrovirus B19), que la viróloga australiana Yvonne Cossart halló accidentalmente en 1975 cuando se encontraba en Londres investigando muestras de hepatitis B, mediante la técnica llamada inmunoelectroforesis (fig. 3.1).

Al reaccionar sueros de donadores de sangre (como fuente de antígenos) con muestras de pacientes con hepatitis (como fuente de anticuerpos) y comparando los resultados con muestras más específicas, se dio cuenta de una serie de reacciones "falsas-positivas", las cuales, al ser investigadas más tarde, mostraron ser partículas que parecían Parvovirus.



Figura 3.1. Micrografía electrónica del Parvovirus B19, que se obtuvo de una muestra sanguínea.

Posteriormente, el Parvovirus B19 se conoció aún más por ser la causa del *eritema infeccioso*, llamado en forma trivial como la "quinta enfermedad", que consiste en una irritación común que se presenta en los niños (cuadro 3.1).

Cuadro 3.1. Irritaciones de la piel: enfermedades 1 a 6.*

Número de la enfermedad	*Otros nombres para el padecimiento*	*Etiología*
1	Rubeola Sarampión	Virus del sarampión
2	Escarlatina	*Streptococcus pyogenes*
3	Rubeola	Virus de la rubeola
4	Enfermedad de Filatow-Dukes, síndrome estafilocócico de la piel escaldada Enfermedad de Ritter	Para algunos esta enfermedad no existe; otros creen que se debe a las toxinas de cepas de *Staphylococcus aureus*
5	Eritema infeccioso	Erythrovirus Parvovirus B19
6	Exantema súbito Roseola infantil	Virus del herpes humano 6B o virus del herpes humano 7

* La terminología para todas las enfermedades que se mencionan, excepto para la "quinta enfermedad", ya no se utiliza, aunque a veces se emplea en forma trivial.

Estructura y genoma

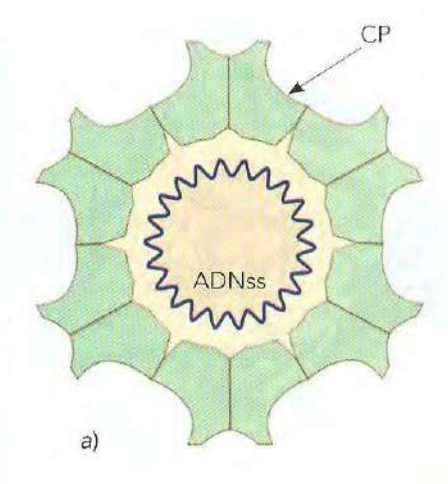
Estos tipos de virus, los Parvovirus, son desnudos y la morfología del cápside viral (CP) es icosaédrica, y está constituida por tres proteínas conocidas como VP1, VP2 y NS1:

- VP1, es estructural pequeña.
- VP2, es estructural grande.
- NS1, es una proteína no estructural, que se une al ADN, con actividades de helicasa y ATPasa. Desempeña un papel importante en la regulación de la replicación del ADN y en la inducción de la apoptosis celular.

El interior del cápside contiene un genoma lineal de ADNss de una sola banda infecciosa de sólo 4 a 6 kilobases (figs. 3.2 a 3.4).

Expresión genética

El huésped transcribe el genoma del virus en ARNm y dependiendo del virus, puede haber un



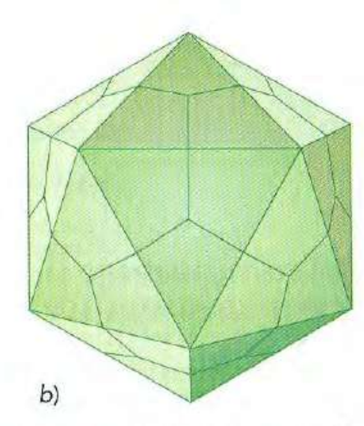


Figura 3.2. Virión de un Parvovirus B19 de simetría icosaédrica: *a*) interior del virus con el ADNss en cuya superficie se señala una de las unidades del cápside (CP); *b*) cápside del virus el cual está compuesto por 60 unidades mediante la combinación de las proteínas VP1, VP2 y NS1.

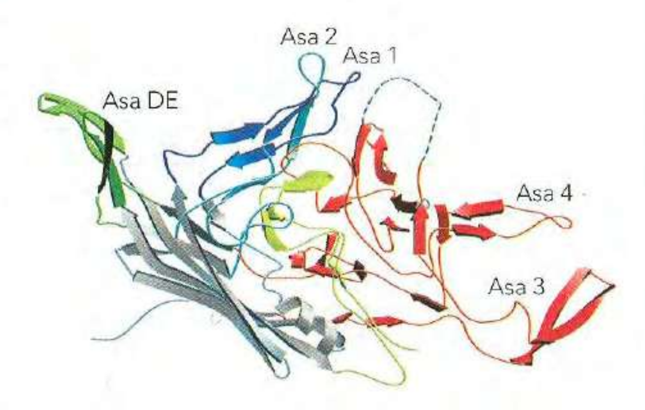


Figura 3.3. Estructura secundaria de la proteína VP2 del Parvovirus B19, en forma de listón.

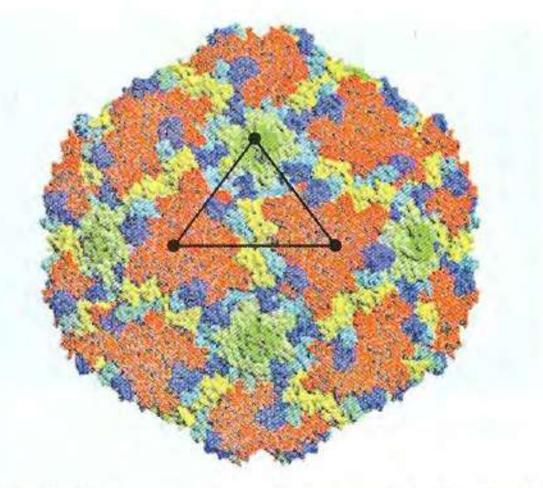


Figura 3.4. Forma externa del Parvovirus B19. El triángulo que se observa demuestra su estructura icosaédrica.

promotor (Erythrovirus e Iteravirus), dos promotores (Densovirus y Brevidensovirus) o tres promotores (Dependovirus) para la transcripción. Algunos ARNm son editados para permitir formas alternas de la proteína que va a ser producida (fig. 3.5).

El tamaño reducido del genoma les da un potencial de información muy limitado, por lo cual son incapaces de inducir su propia replicación en la célula huésped, de tal modo que se replican únicamente en células que se dividen, como las de la médula ósea, intestino y del feto en desarrollo.

Todos los genomas de los Parvoviridae poseen en cada extremo de la molécula lineal de ADN secuencias palindrómicas (del griego *palindromos* que significa correr otra vez hacia atrás), que forman "asas" a manera de "horquilla", la cual es útil durante la replicación; la terminal 3' sirve de iniciador o "primer" para la ADN polimerasa (fig. 3.5).

Replicación

El modelo actual para el mecanismo de replicación viral postula que la banda en crecimiento se replica sobre sí misma produciendo una forma tetramérica, a partir de la cual dos bandas positivas y dos negativas son generadas por una endonucleasa.

Por tanto, toda la replicación se lleva a cabo en el núcleo y se presenta únicamente en las células en división con la participación de las enzimas celulares. El proceso es el siguiente:

1. El virus penetra en la célula huésped.
2. Se desnuda y se libera el ADNss genómico viral dentro del núcleo.

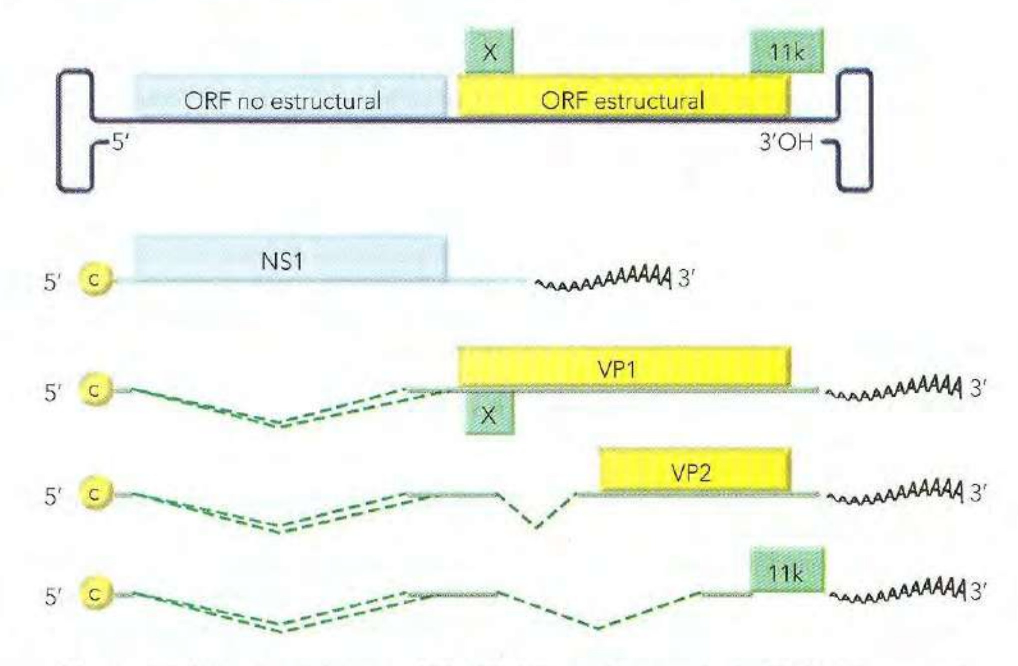


Figura 3.5. Expresión de los genes NS1, VP1, VP2, X y 11k, a partir del ADN del Parvovirus humano B19 (ORF, *open reading frame*).

3. El ADNss es convertido en ADNds por las proteínas celulares.
4. Los ARNm virales son transcritos cuando la célula entra en su fase S y se traduce para producir proteínas virales.
5. La replicación se lleva a cabo por medio de un mecanismo de "rolling-hairpin", con la acción de la nicasa NS1 que une covalentemente a la terminal 5' genómica.
6. Los genomas individuales de ADNss se cortan de los concatómeros de la replicación.
7. Estos nuevos ADNss sintetizados se pueden: *a*) convertir en ADNds y servir como molde para la transcripción-replicación, o *b*) encapsular para formar nuevos viriones que emerjan de la célula huésped.

Familia de los Parvoviridae

En la familia existen tres géneros, de los cuales aquí se tratan únicamente dos de ellos, mismos que son de importancia médica: los Eritrovirus y los Dependovirus.

- El Parvovirus, que comprende a varios virus animales, como el *Parvovirus canino*, así como algunos que se sospecha pueden causar *gastroenteritis* en los humanos. En particular los Parvovirus tienen la capacidad de producir enfermedades graves y malformaciones congénitas en ratas y leucopenia en gatos, perros y minks.
- El Eritrovirus humano, que incluye a patógenos, como el Parvovirus humano B19.
- El Dependovirus, que incluye a los virus adenoasociados.

Parvovirus humano B19

Al Parvovirus B19 se le clasifica como miembro del género Eritrovirus, debido a su capacidad para invadir a los precursores de los eritrocitos de la médula ósea. Es la causa de una serie de síndromes clínicos, el más común de los cuales es el eritema infeccioso o "quinta enfermedad", padecimiento febril ligero con rash.

Recibió este nombre porque es la quinta enfermedad que produce irritación de apariencia rosada, como sucede en las otras cuatro que son la *fiebre escarlata*, *sarampión*, *rubeola* y *roseola* (fig. 3.6).



Figura 3.6. Manos de un niño con eritema infeccioso.

Esta manifestación del B19 es una condición leve, tanto en niños como en adultos, y en estos últimos 50 % son seropositivos después de la adolescencia. Este virus infecta únicamente a los humanos. A menudo causa epidemias en niños de cuatro a 10 años de edad. Se difunde fácilmente a través de secreciones respiratorias y por estrecho contacto; es común en escuelas y centros hospitalarios.

El virus se trasmite durante el periodo de incubación, de persona a persona, antes de que aparezca la irritación clínica característica. Se sabe que los gatos y los perros se pueden inmunizar contra el Parvovirus, pero éstos, que provienen de animales, no infectan a los humanos.

Por tanto, un niño no puede contagiarse por un Parvovirus de un gato o un perro, y éstos, a su vez, no pueden infectarse de un Parvovirus B19 a partir de un niño enfermo. En contraste a lo que sucede con animales pequeños, no existe una vacuna disponible para el Parvovirus B19 humano.

Los pacientes, después de haber sido infectados, generalmente desarrollan un periodo de incubación de cuatro a 14 días. La enfermedad comienza con fiebre y es cuando el virus es más abundante en la sangre, pero cuando aparece el rash característico, los pacientes ya no son infecciosos.

Erupción o salpullido (eritema infeccioso)

El rash o quinta enfermedad se describe comúnmente como "slapped cheeks", que significa mejillas rosadas o eritema, que se extiende hacia los pliegues nasolabiales, frente y boca. Debido a este rash, la quinta enfermedad se conoce también como "síndrome de la mejilla rosada" (fig. 3.7).



Figura 3.7. Mejillas rosadas, manifestación característica de la "quinta enfermedad".

El padecimiento también se llama salpullido en "encaje" sobre brazos, piernas, torso y espalda. En los adultos se suele presentar con hinchazón de las articulaciones y dolor, pero generalmente desaparecen los síntomas en unas semanas; sin embargo, el rash puede prolongarse y empeorar si el paciente se expone al Sol, hace ejercicio o toma baños de agua caliente. Por otra parte, el individuo gana inmunidad contra una posible infección a futuro.

Infectividad

En el momento en que aparece la irritación en el individuo infectado, éste ya no es capaz de infectar a otros. Más de 50 % de los adultos son seropositivos e inmunes al virus B19 y es poco probable que exista la trasmisión transplacentaria.

Si se presenta la infección fetal, generalmente es leve. En menos de 5 % de todos los casos la infección primaria materna puede causar *hydrops foetalis* y en pocos casos la muerte fetal. La trasmisión por vía transfusión sanguínea también es posible.

Los síntomas por B19 comienzan seis días después de haberse expuesto el paciente al virus y pueden durar hasta una semana. Los individuos con anticuerpos IgG-B19 se consideran generalmente inmunes a una infección recurrente, pero es posible una reinfección en algunos pocos casos.

Otros síndromes clínicos, causados por el B19, incluyen la *artritis* (especialmente en mujeres jóvenes), la *crisis aplásica* en la anemia crónica hemolítica, la *anemia crónica* en los síndromes de inmunodeficiencia y el *hydrops foetalis* en recién nacidos.

Artritis

En los adultos (y en algunos niños), el Parvovirus B19 puede producir una artritis seronegativa que puede ser controlada con analgésicos. Las mujeres son más susceptibles que los hombres a sufrir artritis después de una infección; posiblemente hasta 15 % de todos los nuevos casos de artritis se deben al Parvovirus.

Crisis aplásica

Los pacientes con crisis aplásica manifiestan la enfermedad tipo viral, con fiebre, fatiga y anemia. Aunque la mayoría de estos individuos tiene una producción limitada de glóbulos rojos durante la infección por Parvovirus, resulta más peligroso en aquellos que presentan anemia de células falciformes, esferocitosis hereditaria, beta-talasemia o deficiencia de piruvato cinasa, debido a que dependen aún más de la eritropoyesis que está disminuida por una reducción en la vida promedio de los eritrocitos.

La crisis aplásica (reticulocitopenia) se trata por medio de transfusión sanguínea, para corregir la anemia severa hasta alcanzar los niveles normales de hemoglobina.

Hydrops foetalis

En las mujeres embarazadas infectadas por Parvovirus se presenta asociada la *hydrops foetalis*, debido a una anemia fetal severa, lo cual acarrea un aborto o muerte del recién nacido. Una toma de muestra prenatal de la mujer embarazada permitirá reconocer si existe un riesgo de infección.

Epidemiología

Los brotes de infección por el virus B19 se presentan todo el año, aunque en climas templados

son más comunes en la primavera y el verano. Estos brotes se manifiestan en 40 % de los estudiantes de escuelas primarias, pero frecuentemente en los de cuatro a 10 años de edad. La ruta principal para la trasmisión del virus es la respiratoria, aunque puede difundirse también por vía sanguínea (1 en 40 000 donaciones de sangre contaminada con el virus).

Patogénesis

La viremia alcanza su máximo una semana después de la infección, punto en el cual el virus es arrojado desde la garganta. En cuanto termina la viremia, se elevan los anticuerpos IgM específicos.

El Parvovirus B19 es selectivo para los progenitores de los eritrocitos, infectándolos e inhibiéndolos en su desarrollo hacia eritrocitos maduros (fig. 3.8).

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial del eritema infeccioso incluye todas las enfermedades donde se presenten irritaciones maculopapulares que pueden estar

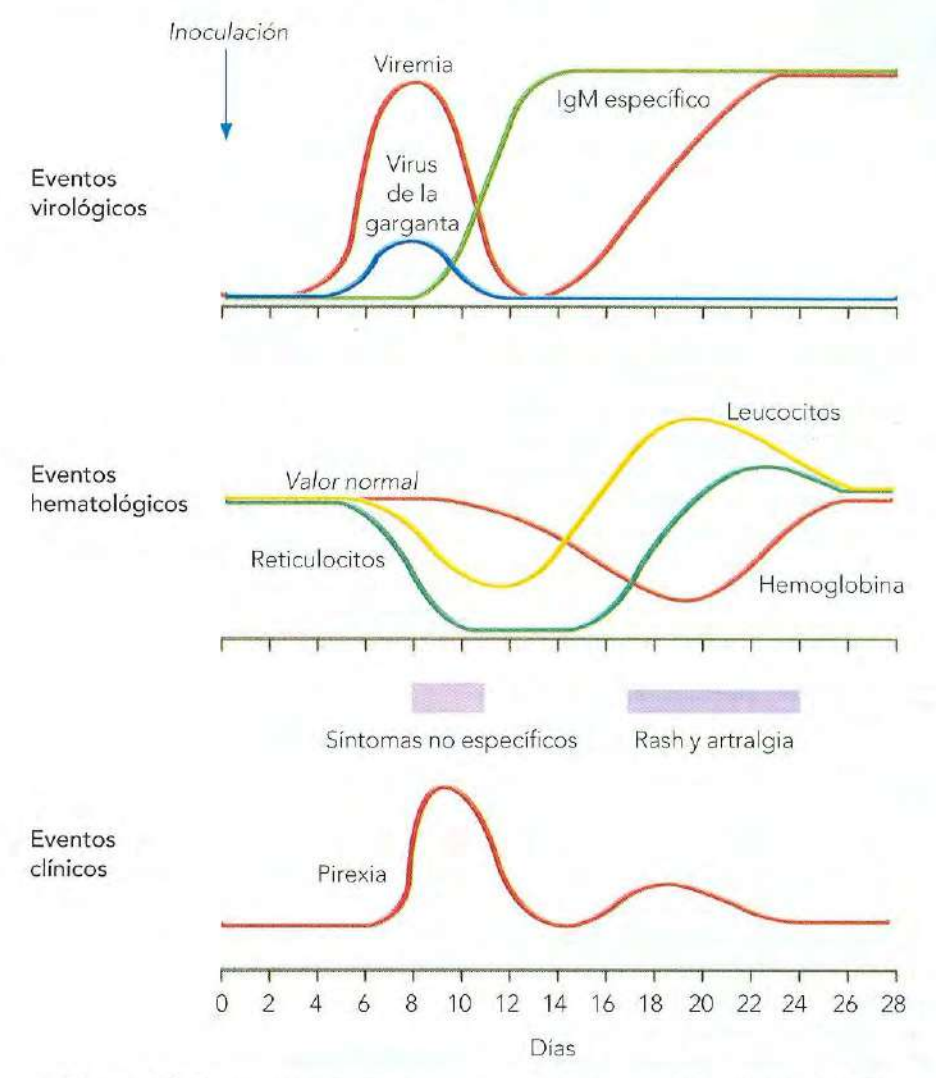


Figura 3.8. Representación en la que se muestra el progreso de los eventos virológicos, hematológicos y clínicos de una infección por el Parvovirus B19. (A. J. Zuckerman y cols., *Principles and Practice of Clinical Virology*, 2a. ed., Wiley, Chichester, 1990.)

presentes, por ejemplo, en la rubeola, en las infecciones por Enterovirus, Arbovirus, estreptococos y en la alergia.

La rubeola causa graves problemas, ya que son dos virus que pueden circular juntos y sólo un diagnóstico definitivo puede hacerse mediante pruebas serológicas.

La crisis aplásica puede diagnosticarse por una reducción en la hemoglobina y una cuenta de reticulocitos menor de 0.2 %. Otras causas pueden ser las infecciones bacterianas como la septicemia neumocócica o por drogas que suprimen la médula, como es el caso del cloramfenicol.

Detección

El diagnóstico de la crisis aplásica debe hacerse lo antes posible por inmunoelectroforesis de contracorriente en el suero del paciente contra el anticuerpo Ab-Parvovirus. Un método más sensible puede ser por hibridización de ADN-ADN, o por PCR.

La inmunoelectroforesis de contracorriente, usando el virus B19 como antígeno, detecta toda clase de anticuerpos. El diagnóstico de la infección por B19 puede realizarse con cualquiera de los dos anticuerpos siguientes:

- El IgM específico del B19.
- El título elevado de IgG específico del B19.

El IgM específico del B19 puede detectarse hasta tres meses después de la aparición de los síntomas; en cambio, el anticuerpo IgG del B19 no es detectable después de la infección y, por tanto, se debe ser cauto en la interpretación de los análisis, ya que los pacientes aún con resultados negativos a IgG pueden haber tenido una infección previa por B19.

Tratamiento y prevención

El único tratamiento específico para una infección persistente por B19 es la administración de inmunoglobulina normal humana (HNIG) en casos de pacientes inmunodeprimidos.

En los casos de crisis aplásica se requiere una transfusión de eritrocitos hasta obtener un nivel satisfactorio de Hb, pero debe tomarse en cuenta que los pacientes con anemia hemolítica crónica requieren protección y deben estar separados de los que presentan crisis aplásica.

Si la infección por B19 ocurre durante el embarazo, debe analizarse la sangre del cordón umbilical durante el parto, para saber si está presente el anticuerpo IgM B19, el cual revelará si el virus ha cruzado la placenta y está infectada. El recién nacido se deberá observar cuidadosamente para determinar si no se presentan algunas secuelas.

Virus adenoasociado

Los cinco serotipos del *virus humano adenoasociado* (AAV), pertenecen al género *Dependovirus*. Dichos virus obtuvieron este nombre porque se pensaba que "dependían" de una coinfección con un virus de apoyo no relacionado, tal como un Adenovirus o Herpesvirus, para poder replicarse.

Sin embargo, a pesar de que se ha demostrado que estos virus son capaces de replicarse en forma autónoma en la célula, todavía se les sigue llamando Dependovirus.

Propiedades

El mapa genético del AAV es parecido al del Parvovirus autónomo y ahora ha quedado claro que la replicación autónoma del AAV es posible cuando las células que lo contienen son tratadas con cualesquiera de los varios agentes químicos que sincronicen la división celular, o que produzcan condiciones favorables para su replicación.

Debido a un buen número de propiedades genéticas, el AAV ha recibido una importante atención como posible vector para una terapia génica. Entre estas propiedades se pueden mencionar: la capacidad de integrarse y establecer un estado latente con alta frecuencia, la ausencia de alguna enfermedad asociada y el hecho de que se pueden crear vectores con el uso de pocos genes virales que expresen productos proteínicos sobre la superficie de la célula transformada. En realidad este tipo de vectores ya se han fabricado y ofrecen resultados promisorios.

Epidemiología

La infección por AAV es muy común en todo el mundo. Más de 90 % de los adultos son seroposi-

tivos y la mayoría de la trasmisión por AAV en los humanos parece ser horizontal.

Patogénesis

Hasta ahora no hay pruebas de que el AAV esté asociado con alguna enfermedad en alguno de sus huéspedes y no se sabe que induzca alguna función tumoral.

Inhibición de la oncogenicidad

Se ha considerado la posibilidad de que una infección por AAV pueda ser benéfica en términos de poder inhibir la oncogénesis por Adenovirus y Herpesvirus.

Pero ese planteamiento viola el dogma fundamental de la virología, que establece básicamente el hecho de que ninguna infección viral puede ser benéfica, aunque ciertos informes indican que el AAV reduce la frecuencia de tumores y alarga los tiempos de inducción en hámsters recién nacidos.

¿El virus RA-1 es un nuevo miembro de la familia Parvoviridae?

Desde hace algún tiempo se pensó que la etiología de la artritis reumatoide estaba asociada a los agentes infecciosos, desde bacterias hasta viroides, pero esto ha permanecido sin resolver.

Sin embargo, por estudios recientes con el tejido sinovial de un paciente con artritis reumatoide severa se sabe sobre el aislamiento de una partícula pequeña denominada agente tipo Parvovirus, asociado a la reumatoide (virus RA-1), el cual se parece a los Parvovirus en sus propiedades físico-químicas y morfológicas.

Por otros estudios se identificó que este virus RA-1 es un Parvovirus de ADN, el cual se aisló como partículas de 24 nm de cerebros de ratón que habían sido inoculados con extractos de células sinoviales.

Desafortunadamente, otros trabajos que se llevaron a cabo para establecer las propiedades moleculares de esta especie de ADN, por medio de enzimas de restricción, mostraron que el patrón de los fragmentos difiere de los que se obtienen de los Parvovirus. Por tanto, no se ha establecido que el RA-1 esté relacionado con las especies actuales de Parvovirus de mamíferos.

Así, hasta ahora, el virus RA-1 es sólo un posible candidato atractivo para ser el inductor de la artritis reumatoide en humanos, como para formar parte de la familia de los Parvovirus.

En cambio, el hecho de que con anticuerpos policlonales se halla detectado la presencia de RA-1 en pacientes con artritis reumatoide, pero no en individuos con osteoartritis, sí apoya una posible relación entre el virus RA-1 y la artritis reumatoide crónica en humanos.

De cualquier manera, la naturaleza exacta del virus RA-1 y su relación con otros Parvovirus, así como su papel en relación con la artritis reumatoide, permanecen todavía bajo investigación.

BIBLIOGRAFÍA

Brown, K. E., "Variants of B19", *Dev. Biol. (Basel)*, **118**:71-7, 2004.

Corcoran, A. y Doyle, S., "Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of Parvovirus B19", *J. Med. Microbiol.*, **53(6)**:459-75, 2004.

Cossart, Y. E., Field, A. M, Cant, B. y Widdows, D., "Parvovirus- like particles in human sera", *Lancet*, **1(7898)**:72-3, 1975.

Ergaz, Z. y Ornoy, A., "Parvovirus B19 in pregnancy", *Reprod. Toxicol.*, **21(4)**:421-35, 2006.

Heegaard, E. D. y Brown, K. E., "Human Parvovirus B19", *Clin. Microbiol. Rev.*, **15(3)**:485-505, 2002.

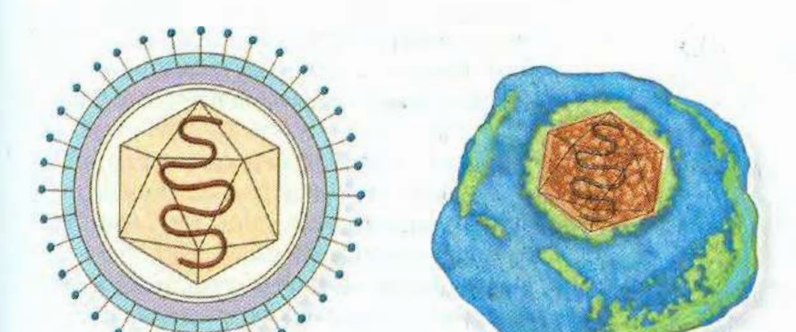
Lehmann, H. W., Von Landenberg, P. y Modrow, S. "Parvovirus B19 infection and autoimmune disease", *Autoimmun Rev.*, **2(4)**:218-23, 2003.

Pattison, J. R. y Patou, G., *Parvoviruses* (4a. ed.), en Barron (dir.), Medical Microbiology Univ., Estados Unidos, 1996.

Siegl, G. y Cassinotti, P., "Parvoviruses", *Topley and Wison's Microbiology and Microbial Infections*, **1**:261-280, 1998.

Vafaie, J. y Schwartz, R. A., "Parvovirus B19 infections", *Int. J. Dermatol.*, **43(10)**:747-9, 2004.

Young, N. S. y Brown, K. E. "Parvovirus B19", *N. Engl. J. Med.*, **350(6)**:586-97, 2004.



4

Herpesvirus

VIRUS DEL HERPES SIMPLE HSV-1 Y HSV-2, DE LA VARICELA ZÓSTER, DE EPSTEIN-BARR Y CITOMEGALOVIRUS

Estos virus pertenecen a la familia *Herpesviridae*. El vocablo griego *herpes* significa arrastrarse o andar a gatas, en referencia al hecho de que las lesiones de la piel se difunden.

Las infecciones por el virus del herpes han existido desde la época de los antiguos griegos, es así que Hipócrates ya había descrito las lesiones cutáneas por el virus del herpes simple (HVS). No fue sino hasta 1893 cuando el investigador Vidal reconoció que la trasmisión de la infección por HSV se efectuaba de un individuo a otro.

En el siglo xx los estudios del HSV permitieron caracterizar la asociación de las células gigantes multinucleadas con la infección, y en 1919 Lowenstein demostró experimentalmente la naturaleza infecciosa del HSV. Pero no fue sino hasta las décadas de 1920 y 1930 que la historia natural del HSV se pudo estudiar ampliamente y se descubrió que no sólo infecta la piel, sino también al sistema nervioso central.

Las investigaciones más recientes, enfocadas hacia los agentes antivirales, establecen las diferencias entre las cepas de HSV, y el uso de vectores de HSV para la aplicación de vacunas. Aunque la infección se hace latente, es decir, parece indetectable después del estado febril; sin embargo, el virus persiste en los ganglios de la base del cerebro, donde existen las condiciones apropiadas para que reemerja.

Genoma

Los virus del herpes son lineales, de ADN de doble banda (125-229 kb) con una composición de bases de 31 a 75 % en G + C y contienen de 60 a 120 genes. El HSV y el Epstein Barr (EBV) son de 154 kb y los Citomegalovirus (CMV) de 231 kb. Su tamaño relativo es de entre 120 a 200 nm de diámetro.

Los genes del virus del herpes, lo mismo que los genes de huéspedes eucariotes, no se hallan arreglados en operones y en la mayoría de los casos tienen promotores individuales. También, como en los eucariotes, muy pocos genes del virus del herpes se hallan empalmados.

Todos los genomas de los virus del herpes contienen seis terminales repetidas e invertidas, y entender cómo funcionan es un tema de investigación actual.

Componentes estructurales

La familia de los virus del herpes se caracteriza por sus componentes estructurales, los cuales incluyen:

a) La envoltura, la cual hace que el virión aparezca pleomórfico y con proyecciones de glucoproteína en la superficie de 8-10 nm de largo y receptores Fc.[1]
b) El tegumento, un material amorfo que rodea al cápside, contiene proteínas y enzimas encifradas por el virus, las cuales se relacionan con la iniciación de la replicación.
c) El cápside, de geometría icosaédrica, de 100-110 nm de diámetro, con 162 capsómeros por nucleocápside.
d) El núcleo, que contiene ADNds rodeado de proteínas (fig. 4.1).

Propiedades biológicas

Cuatro propiedades biológicas caracterizan a los virus de la familia Herpesviridae:

a) Expresan un gran número de enzimas relacionadas en el metabolismo de los ácidos nucleicos (ejemplo, timidina cinasa), síntesis de ADN (ejemplo, ADN helicasa/primasa) y en el procesamiento de proteínas (ejemplo, proteína cinasa).
b) La síntesis de genomas virales y el ensamble del cápside se llevan a cabo en el núcleo.
c) La infección viral está acompañada por una inevitable destrucción de la célula.
d) Son capaces de establecer y mantener un estado latente en su huésped y reactivarse después de un estrés celular.

Estrategias para la infección

El éxito de las infecciones por los virus del herpes depende de varias estrategias:

1. La manera tan rápida y eficiente en la cual el virión invade a la célula huésped, deteniendo la síntesis proteínica y liberando el ADN viral dentro del núcleo, donde la replicación y producción del virión comienzan de inmediato.

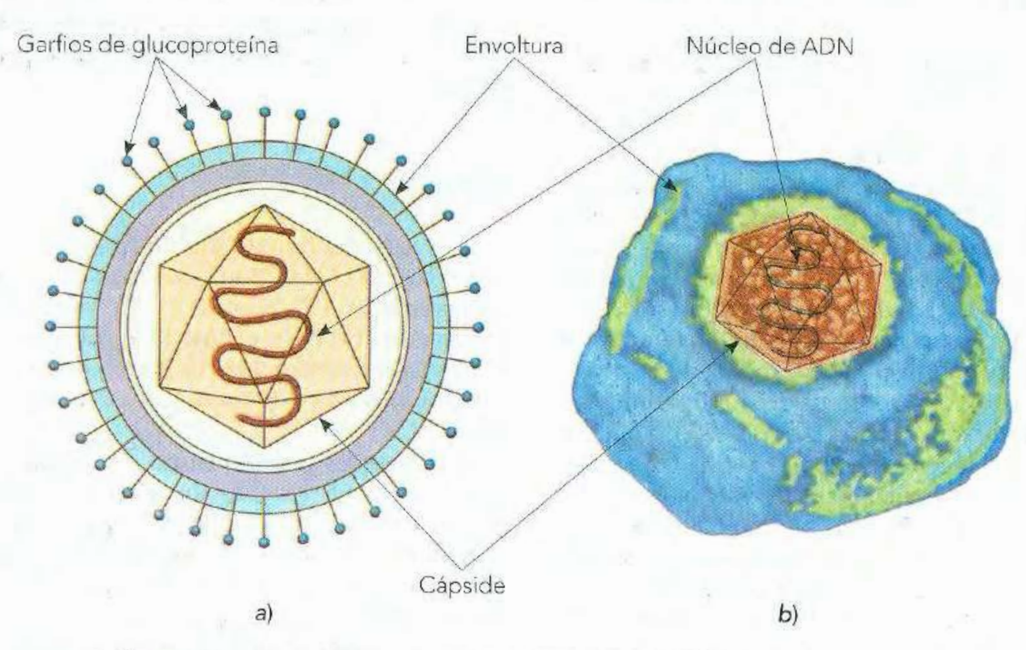


Figura 4.1. Virus del herpes: *a)* representación, y *b)* teñido (micrografía electrónica).

[1] El receptor Fc es una proteína que se halla sobre la superficie de ciertas células, entre las cuales se incluyen a las células naturales "killer", macrófagos, neutrófilos y células cebadas ("mast"), las cuales contribuyen a las funciones de protección del sistema inmune. Su nombre deriva de su especifidad para unirse a una parte de un anticuerpo, conocido como región Fc (fragmento cristalizable). Los receptores Fc se unen a anticuerpos adheridos a células infectadas o a patógenos invasivos.

2. La capacidad para evadir los ataques del huésped que incluyen la inhibición de los empalmes del ARNm, bloqueo de los péptidos antigénicos de la superficie celular y de la apoptosis (muerte celular programada).
3. La importancia de su capacidad para esconder su genoma circular dentro del núcleo del linfoma y células del sistema nervioso central, para regresar a una infección efectiva meses o años después. Estas infecciones latentes por los virus del herpes casi siempre son benignas, pero pueden ser devastadoras en los recién nacidos y en los individuos inmunodeprimidos.

Replicación

Los virus del herpes se replican en el núcleo de un amplio margen de huéspedes vertebrados, que incluyen ocho variedades aisladas de humanos, varias de caballos, bovinos, roedores, cerdos, aves, tortugas, lagartijas, peces e inclusive de algunos invertebrados como los ostiones.

Debido a que la replicación se lleva a cabo en el interior del núcleo, los virus del herpes pueden utilizar tanto la maquinaria de transcripción del huésped como las enzimas de reparación del ADN, para apoyar a un genoma con un arreglo complejo de genes.

Un hecho interesante es la transcripción secuencial y la traducción de los genes *alfa, beta* y *gamma* (los genes tempranos que regulan la transcripción de los genes tardíos) que producen las proteínas alfa, beta y gamma. La envoltura se adquiere por gemación de la membrana nuclear. La encapsulación y el ensamble de las partículas virales se lleva a cabo también en el núcleo. La maduración de las partículas se efectúa por gemación a través de la capa interna de las dos membranas nucleares. Después, las partículas son transportadas hacia el citoplasma dentro de vesículas. La envoltura se adquiere por fusión con la membrana plasmática.

Clasificación

Subfamilia: alfa-herpesvirinae

- Herpes simple, virus 1 (HSV-1) o virus del herpes humano, virus 1 (facial, labial y lesiones oculares).
- Herpes simple, virus 2 (HSV-2) o virus del herpes humano, virus 2 (lesiones genitales).
- Varicela zóster, virus 3 (VZV) o virus del herpes humano, ocasiona dos enfermedades: la varicela y el herpes zóster.
- Virus B zoonótico (*Cercopithecinae herpesvirus* 1, herpesvirus simiae).[2]

Características de los alfa-herpesvirinae. Es un huésped variable, de ciclo replicativo corto, se extiende rápido en cultivo, tiene la capacidad para destruir células infectadas y establecer una infección latente, pero no exclusivamente en los ganglios.

Subfamilia: beta-herpesvirinae

- Citomegalovirus humano (CMV) o herpes humano virus 5.
- Herpes humano, virus 6 (HSV-6) y virus 7 (HHV-7).

Características

Tiene un margen de huéspedes restringido, un ciclo reproductivo largo, la infección progresa lentamente en cultivo, es latente en las células secretorias, células linforreticulares, riñones y otros tejidos.

Subfamilia: gamma herpesvirinae

- Virus de Epstein-Barr (EBV) o herpes humano virus 4.
- Sarcoma de Kaposi (KSHV) o herpes humano virus 8 (HHV-8).

Características

El tipo de huéspedes que infectan es propio de la familia o del orden del huésped natural; infectan específicamente a las células B o T; el virus puede permanecer latente en el tejido linfoide y causar infecciones líticas en algunos tipos de células.

[2] De los 35 Herpesvirus identificados en primates no humanos, únicamente el *Cercopithecinae herpesvirus* 1 (virus B) se sabe que es patógeno de humanos. Los monos del género *Macaca*, que se utilizan como modelo animal para la investigación biomédica, portan el virus B en forma natural.

Tomado de Huff, J. L. y Barry, P. A., "B-virus (*Cercopithecinae herpesvirus* 1) infection in humans and macaques: potential for zoonotic disease". *Emerg. Infect. Dis.*, 2003.

Enfermedades asociadas con los virus del herpes

Hay ocho virus característicos de la familia Herpesviridae que ocasionan enfermedad en los humanos y que incluyen: a las aftas, la varicela, el herpes zóster o "shingles" (VZV), el Citomegalovirus y varios tipos de cáncer que pueden causar encefalitis.

En esta familia se incluyen los llamados herpes humanos virus 1 y 2 (HHV-1 y HHV-2) que son neurotrópicos y neuroinvasivos; éstos se introducen y esconden en el sistema nervioso humano. Al HHV-1 se le asocia con los brotes de herpes en la cara, conocidos como "cold sores" o "fever blisters", mientras que al HHV-2 se le relaciona más con el herpes genital. La clasificación se expone en el cuadro 4.1.

Infecciones zoonóticas

Además de los Herpesvirus, que se consideran endémicos, algunos asociados a los animales pueden infectar también a los humanos; a éstos se les conoce como infecciones zoonóticas, y se describen en el cuadro 4.2.

VIRUS DEL HERPES SIMPLE HSV-1 Y HSV-2

Este virus es la causa más común de la encefalitis esporádica en los países occidentales. En general, de 1/250 000 a 1/500 000 individuos de la población se infectan cada año (fig. 4.2).

La enfermedad causa necrosis hemorrágica del lóbulo temporal. El índice de mortalidad es alto,

Cuadro 4.1. Clasificación de los Herpesvirus humanos.

Tipo	*Sinónimo*	*Sub-familia*	*Célula blanco*	*Fisiopatología*	*Sitio*	*Forma de trasmisión*
HHV-1	Herpes simple virus-1 (HSV-1)	α (alfa)	Mucoepitelio	Herpes oral y genital (predominante y orofacial)	Neurona	Contacto
HHV-2	Herpes simple virus-2 (HSV-2)	a	Mucoepitelio	Herpes oral y genital (predominante genital)	Neurona	Trasmitido sexualmente
HHV-3	Varicela zóster virus	a	Mucoepitelio	Viruela	Neurona	Respiratorio y contacto estrecho
HHV-4	Virus de Epstein-Barr	γ (gamma)	Células β y células epiteliales	Mononucleosis infecciosa, Linfoma de Burkit, de SNC, linfoma en casos de sida	Células β	Saliva (enfermedades del beso)
HHV-5	Citomegalovirus	β (beta)	Monocitos, linfocitos, células epiteliales	Mononucleosis infecciosa	Monocitos, linfocitos	Contacto, transfusión, trasplante, congénito
HHV-6 HHV-7	Roseolavirus, Herpesvirus linfotrópico	b	Células T	*Sexta enfermedad* (roseola infantil o *exantema súbito*)	Células T	Respiratorio y por contacto
HHV-8	Sarcoma de Kaposi asociado al Herpesvirus (KSHV), un tipo de Rhadinovirus	g	Linfocitos y otras células	Sarcoma de Kaposi	Células β	Por contacto (sexual), ¿saliva?

Cuadro 4.2. Virus zoonóticos del herpes.

Huésped	*Tipo*	*Tipo de virus*	*Subfamilia*	*Fisiopatología*
Mono macaco	CeHV-1	Cercopithecinae Herpesvirus-1 (mono B virus)	α	Únicamente 25 casos reportados en humanos. Si no se trata la infección puede ocasionar la muerte; 16 de los 25 resultaron con encefalomielitis fatal. De los cuatro que sobrevivieron tuvieron severas alteraciones neurológicas
Ratón	MHV-68	Herpesvirus-68 gamma-murino	γ	Las infecciones zoonóticas se presentan en 4.5 % de la población y sobre todo en quienes trabajan en laboratorios con ratones infectados

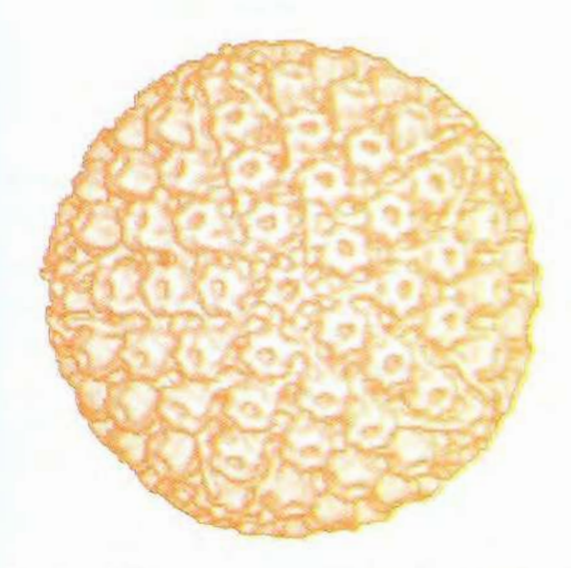


Figura 4.2. Virus del herpes simple, visto mediante microscopia electrónica.

aun con el tratamiento durante un año puede ser de 30 %, y de aquellos que sobreviven, 50 % sufre una alteración neurológica desde moderada hasta severa.

En cuanto al virus herpes simple tipo 2 (HSV-2), que pertenece a la familia en la cual está incluido también el HSV-1, el virus HSV-2 se trasmite sexualmente y se implanta de preferencia en los genitales del hombre y la mujer, aunque también puede infectar a la mucosa oral. Una característica importante del HSV-2 es su capacidad para quedarse latente y permanecer en el huésped por varios años después de la infección, la cual puede ser sintomática o asintomática (fig. 4.3).

Hace algún tiempo, varios estudios indicaban que las mujeres expuestas al HSV-2 tenían alto riesgo de desarrollar cáncer cervical, recientemente se obtuvieron pruebas que invalidan esta idea. Más bien, los VPH son los que desempeñan un papel central en el desarrollo de esta enfermedad.

El herpes genital es más común de lo que se había pensado y las mujeres tienen los índices de infección más elevados que en el hombre. ¿Cuál es la razón de esto?, no se sabe, pero podría ser que el hombre produce más virus y esto le permite trasmitirlos a la pareja femenina. Además, la naturaleza del conducto genital de la mujer aumenta la probabilidad de que se infecte.

En la mujer, las lesiones primarias aparecen generalmente en vulva y cérvix. También pueden aparecer en los glúteos, el perineo y/o en la vagina. En el hombre las lesiones aparecen principalmente en el pene y además en los muslos, glúteos y perineo, y en los homosexuales es común la infección anal y perianal por HSV-2.

Infección neonatal

La infección del neonato durante el parto es de 1/2000 a 1/5000 nacimientos. El herpes simple tipo 2 (HSV-2) es casi siempre el responsable, ya que se presenta en la región genital por la cual pasa el recién nacido.

Figura 4.3. Distintos sitios donde los virus del herpes simple 1 (HSV-1) y 2 (HSV-2) afectan al cuerpo.

Trasmisión

Tanto el herpes simple-1 (HSV-1) como el herpes simple-2 (HSV-2) se pueden trasmitir por contacto con las superficies mucosas y de la piel.

El HSV-1 infecta generalmente la boca y los labios por medio del beso o, como en el caso de las madres HSV-1 seropositivas, que alimentan directamente a sus hijos.

Después de haberse establecido el contacto, se inicia la replicación del virus y se presenta la infección, ya sea de las terminaciones nerviosas sensoriales o de las autonómicas (cuadro 4.3).

El HSV-1 tiene afinidad por las células nerviosas sensoriales de la parte superior del cuerpo y permanece latente en los nervios craneales.

El HSV-2 prefiere las células nerviosas sensoriales de la región genital y permanece latente en las

Cuadro 4.3. Epidemiología y patología comparada de herpes simple, tipos 1 y 2.

	HSV-1	*HSV-2*
Agente de etología común	Herpes labial Herpes ocular Gingivostomatitis Faringitis	Herpes genital
Trasmisión	Contacto cerrado, usualmente de cara	Sexual o por contacto
Latencia	Se presenta en el ganglio trigémino	Se presenta en el ganglio sacro
Lesiones de la piel	En la cara, boca	En genitales internos y externos, muslos y glúteos
Complicaciones	Entre el personal dental	En el personal de obstetricia y de ginecología
Neonatal encefalitis	Hasta en 30 % de los casos	

raíces de los ganglios dorsales en la parte inferior de la espalda, aunque puede infectar otras partes del cuerpo.

Terapia

El tratamiento antiviral ha sido el que se recomienda para todas las manifestaciones del virus del herpes simple. La droga que más se administra es el aciclovir para estas infecciones.

Entre los antivirales se incluyen idoxuridine, triflourotimidina y a la vidarabina tópica. En algunos pacientes que son infectados por la cepa del herpes resistente al aciclovir se requieren dosis elevadas, y en estos casos el tratamiento con foscarnet puede ayudar a disminuir la dosis.

Vacunas

Actualmente hay dos vacunas contra el HSV que han sido probadas:

- La HSV-2, glucoproteínas B y D.
- La intracelular, de la subunidad HSV-1 (vacuna de Skinner).

Para el caso de la vacuna HSV-2, glucoproteínas[3] B y D, las glucoproteínas se fusionaron a partir de diferentes virus HSV-2 atenuados e inoculados en individuos. Se demostró que era segura e inmunógena, sin embargo, se observó que no disminuye la frecuencia de una recidiva.

En cambio, la vacuna de Skinner sí disminuye la frecuencia de recidivas así como el número de lesiones y síntomas en individuos con herpes genital.

Latencia

Un dicho popular dice: "La diferencia entre el amor y el herpes es que el herpes es para siempre."

Durante la infección primaria los virus del herpes se replican en el lugar de entrada y después infectan las terminaciones nerviosas sensoriales. Ahora el virus se traslada a los ganglios de la raíz dorsal y permanece ahí hasta su reactivación.

El único transcripto que ha sido detectado es el asociado a la latencia, que es un tramo largo de ARN que se acumula en las neuronas de los individuos infectados, las cuales alojan virus latentes de largo término.

El LAT (transporte asociado a la latencia, por sus siglas en inglés) ARN se produce por transcripción genética a partir de una región determinada del ADN viral. El LAT regula el genoma viral e interfiere con las actividades normales de la célula infectada.

Entre los diferentes factores que reactivan un virus latente se pueden mencionar el estrés, la menstruación, la exposición a la luz ultravioleta y un desbalance hormonal.

[3] Las glucoproteínas de superficie presentes sobre la membrana viral son esenciales para la entrada del virus en la célula huésped y son un "blanco" importante para el diseño de vacunas.

VIRUS DE LA VARICELA ZÓSTER

El virus de la varicela zóster causa dos importantes enfermedades:

- La varicela, que se presenta generalmente en la niñez.
- El herpes zóster, que aparece en la edad adulta. El zóster es una reactivación de una infección previa por varicela.

Al virus de la varicela zóster se le conoce con varios nombres: como virus zóster y como virus del herpes tipo 3 (HHV-3). El término *zoster* significa cinturón, debido a la irritación característica que forma un cinturón alrededor del tórax de los pacientes. Este virus es sumamente infeccioso; más de 90 % de la población, para el caso de Estados Unidos, tiene anticuerpos contra las proteínas de la varicela. Se difunde por aerosoles respiratorios o por contacto directo con lesiones de la piel.

No fue sino hasta 1767 cuando el médico William Heberden, de Inglaterra, demostró que la varicela (*Chickenpox*) era diferente de la viruela (*Smallpox*) y en 1888 Janus von Bokay sugirió que la varicela y el herpes zóster se debían al mismo agente causal. Finalmente, en 1952, Weller y Stoddard aislaron tanto el virus de la varicela como el del zóster y al compararlos confirmaron esta suposición, esto es, que la varicela y el herpes zóster son realmente el mismo virus (tomado de Weller, T. y Stoddard, M. B., "Intranuclear inclusion bodies in cultures of human tissue inoculated with varicella vesicle fluid", *J. Immunol.*, **68**:311-319, 1952).

Morfología

El VZV está estrechamente relacionado con los virus del herpes simple los cuales comparten homología, pero el genoma es más pequeño.

Las glucoproteínas de la envoltura (*gB*, *gC*, *gE*, *gH*, *gI*, *gK* y *gL*) corresponden a las del HSV, aunque no existe el gD equivalente del HSV. El virus VZV no produce el transcripto LAT (transcripto asociado a la latencia) que realiza un papel importante en la latencia de HSV (fig. 4.4). Los viriones del VZV son esféricos y de un diámetro de 150-200 nm. Su envoltura lipídica encierra al nucleocápside de 162 capsómeros arreglados en forma icosaédrica. El ADN es una molécula sencilla lineal, de doble banda, formada por 125 000 nucleótidos. El cápside está rodeado de proteínas que constituyen el tegumento, de las cuales algunas desempeñan papeles clave en el inicio del proceso de replicación del virus en la célula infectada. A su vez el tegumento está cubierto por una capa de lípidos y glucoproteínas que quedan expuestas en el exterior del virión.

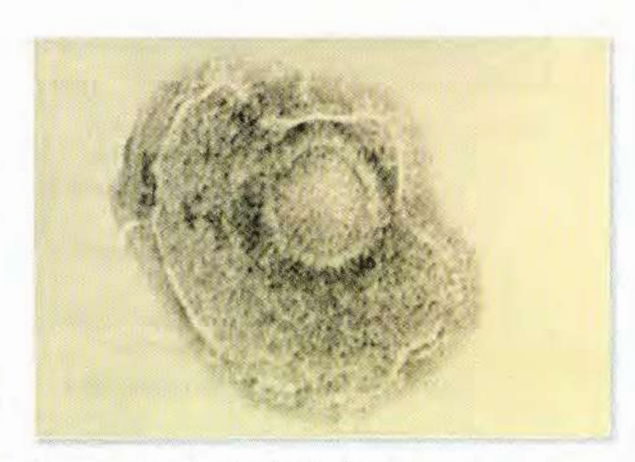


Figura 4.4. Micrografía del virus humano herpes zóster VZV. La glucoproteína B (gB) se halla en los grupos de "garfios" de aproximadamente 10 nm de largo. Entre el cápside y la envoltura se halla una capa de proteínas conocida como tegumento. (Cortesía de Linda Stannard, Department of Medical Microbiology, University of Cape Town.)

Trasmisión

La trasmisión es por contacto directo y por vía respiratoria. El virus entra vía el tejido conjuntivo, conducto respiratorio superior y/u orofaringe. Una vez que se establece el contacto, el virus se replica en el sitio primario de la infección y se disemina vía los linfáticos y la corriente sanguínea, resultando a la larga en una viremia del sistema reticuloendotelial.

Las lesiones consisten en vesículas que envuelven tanto al corium como a la dermis, las cuales con el tiempo se rompen y liberan su contenido de virus infecciosos.

Terapia

La terapia con aciclovir es útil para el tratamiento de la varicela tanto en adolescentes como en adultos cuando la infección es de corta duración. En el caso de los pacientes inmunodeficientes, la infección por VZV se trata también con aciclovir,

pero por vía intravenosa. El vidarabine puede también emplearse, pero se prefiere al aciclovir por ser menos tóxico. Como medida profiláctica se pueden administrar la inmunoglobulina zóster (ZIG), la inmunoglobulina varicela zóster (VZIG) o el inmunoplasma zóster (ZIP).

Contrariamente a lo que se piensa (que la infección por varicela zóster puede presentarse solamente en una ocasión), sucede que la infección puede reactivarse una vez que la inmunidad disminuye. Entonces la reactivación de la infección da lugar al zóster.

El virus de la varicela zóster se halla únicamente en los humanos y se difunde por contacto directo vía respiratoria o por contacto con lesiones con zóster, inclusive lo puede adquirir el neonato in utero.

Vacunas

Las vacunas contra la varicela han sido difíciles de desarrollar por varias razones: una, la más importante, es que existen pruebas de que la vacuna está asociada a efectos colaterales, los cuales son de mayor riesgo que los beneficios obtenidos por la vacuna. Por ejemplo, algunos niños con leucemia o con terapia por esteroides pueden desarrollar varicela después de la vacunación a partir de una infección latente en los ganglios dorsales.

De las vacunas desarrolladas se tiene la cepa Oka, que es una vacuna atenuada, obtenida a partir del líquido de las vesículas de un niño sano de tres años de edad, pero con varicela típica.

La otra vacuna, llamada cepa VZV Oka, se aisló de un cultivo de pulmón embrionario (HEL), pasando primero por fibroblastos embrionarios de cuyo (GPEF) y después por células diploides humanas (WI-31). Dos de los tres pasos adicionales se llevaron a cabo en células MRC-5,[4] para recolectar las vacunas combinadas.

Virus de Epstein-Barr

Es uno de los virus más conocidos que infectan a los seres humanos, ya que causa la mononucleosis infecciosa y además está relacionado con dos tipos de cáncer:

- Linfoma de Burkitt.
- Carcinoma nasofaríngeo.

[4]Jacobs, J. P., "Cultivo celular MRC-5, derivado de tejido pulmonar normal de un feto masculino de 14 semanas", *Nature*, **227**:168-170, 1970.

El virus se clasificó, con base en su estructura, como perteneciente al grupo de los Herpesvirus, de ácido desoxirribonucleico de doble espiral donde almacena la información genética.

Se sabe desde hace más de 80 años que ciertos virus pueden inducir tumores en animales, ya sea en condiciones naturales o experimentales.

Por ejemplo, desde 1908 los daneses Ellerman y Bang demostraron que la leucemia podía ser originada por un virus en las aves, y más tarde, en 1911, Peyton Rous, del Instituto Rockefeller de Investigaciones Médicas, estableció que un tipo de sarcoma también podía ser trasmitido en forma muy parecida en los pollos.

Desde entonces se han encontrado muchos ejemplos de que los virus pueden causar tumores, y esto se ha demostrado en animales como el ratón, la rana, el conejo, el cuyo, la vaca, el perro, el gato e inclusive en algunos primates no humanos; con esto se ha tratado de establecer que los virus pueden ser la base del cáncer en el hombre.

Hasta ahora el primer candidato involucrado en la producción de cáncer en el hombre es el virus de Epstein-Barr.

Antecedentes históricos

La historia se remonta hacia 1950, cuando el médico británico Denis Burkitt, trabajando en la Universidad de Uganda, detectó por primera vez un tumor poco común, que ahora lleva el nombre de este investigador. El paciente era un niño que sufría un tumor masivo en la mandíbula y que el investigador pudo diagnosticar como un linfoma, es decir, el crecimiento de los tejidos linfoides en forma maligna.

El doctor Burkitt tuvo amplia oportunidad para seguir estudiando esta enfermedad, ya que atendió a un gran número de pacientes jóvenes que le eran llevados a su hospital. Este linfoma de la mandíbula se presenta en África, con mayor frecuencia en niños de seis a ocho años de edad, aunque es más raro en los mayores de 14 y casi no se presentaron casos en niños menores de un año.

La distribución del tumor en la zona geográfica donde aparecía hacía pensar en el tipo de infecciones virales de los niños como la poliomielitis, antes de que se introdujese la vacuna, así que Burkitt procedió a realizar pruebas de tipo epidemiológico del linfoma, no solamente en Uganda sino también en la mayor parte de África.

Con los datos recolectados acerca de los pacien-

tes en relación con el lugar donde vivían y con sus enfermedades familiares, obtuvo pruebas que dan el cuadro completo de este cáncer no descrito previamente.

Según las áreas estudiadas, pudieron correlacionarse con las infecciones trasmitidas por mosquitos, como la fiebre amarilla y el paludismo que son endémicas en estas regiones. Burkitt también encontró que el linfoma se difundía de un área a otra y que podía ser influido por la variación estacional; esto le sugirió, en 1958, que la causa del tumor era un agente infeccioso trasmitido por un mosquito o cuando menos un factor que precipitaba la enfermedad.

Finalmente, gracias a Burkitt y a los médicos que colaboraron con él, fue posible tratar el linfoma letal, en tal forma que el tumor respondía drásticamente a las inyecciones de ciclofosfamida y desaparecía en unos pocos días, después de haberse iniciado el tratamiento. En algunos casos, sin embargo, se halló que algunos tumores eran resistentes a la quimioterapia y ocasionaban la muerte.

Más tarde, el linfoma de Burkitt fue tema de investigación para la búsqueda del agente infeccioso en varios laboratorios; por ejemplo, en 1964, Epstein, Achong y Barr, del Hospital Middlesex en Londres, examinaron, en el microscopio electrónico, biopsias tomadas del linfoma de Burkitt, y encontraron en el interior de las células partículas de virus que más tarde recibieron el nombre de virus de Epstein-Barr.

En esta época se conocían tres virus humanos de este tipo, que son:

- El herpes simple, que causa aftas en la boca.
- El virus que induce malformaciones congénitas serias y una variedad de síndromes en pacientes de edad madura.
- El virus zóster, que causa una especie de varicela y vesículas en la región pélvica.

Descubrimiento

El descubrimiento del virus del herpes en las células del linfoma de Burkitt, al principio no originó gran interés, debido a que en esta época no se había sospechado que el virus del herpes pudiera causar cáncer en los animales, así que las partículas virales en las células del tumor se pensó que eran simplemente "pasajeros casuales".

Sin embargo, un poco de tiempo después, este virus se estudió en el Hospital del Niño de Filadelfia a partir de pacientes con el linfoma de Burkitt procedentes de África y también en cultivos de células, y se pudo demostrar que el virus de Epstein-Barr era un nuevo tipo de virus herpes.

Cuando estos investigadores se dieron cuenta de que estaban manejando un virus desconocido, entonces estudiaron la posibilidad de relacionar el Epstein-Barr con el linfoma de Burkitt; su principal enfoque fue buscar los anticuerpos del virus en el suero de los pacientes.

Como tenían que establecer si el virus Epstein-Barr desempeñaba alguna función en la génesis del linfoma de Burkitt, entonces trataron de contestar las preguntas siguientes:

a) ¿Todos los pacientes con linfoma de Burkitt tienen anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr?
b) ¿Están los anticuerpos contra los virus únicamente en los pacientes con la enfermedad o también se hallan en individuos sanos o en pacientes con otras enfermedades?
c) ¿Los pacientes con linfoma muestran un título de los anticuerpos en el suero sanguíneo, significativamente alto, o presentan una variedad mucho mayor de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr?

En relación con la primera pregunta, estos investigadores, por medio de la técnica conocida como de la inmunofluorescencia indirecta, pudieron demostrar que el virus de Epstein-Barr era nuevo, ya que los anticuerpos para cada uno de los virus del herpes humano no reaccionaron con las células del linfoma de Burkitt; además, se pudo ver que en el suero de un niño que tenía células del linfoma había algunas células que daban fluorescencia, y al verlas en el microscopio electrónico mostraron presencia de partículas con el virus de Epstein-Barr.

Sin embargo, sorprendentemente los anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr fueron encontrados no solamente en los niños que tenían el linfoma de Burkitt, sino también en el suero de casi todos los niños africanos aparentemente sanos.

Además, se estableció el hecho, algo que no se esperaba, de que existen anticuerpos hacia el virus en niños de varias partes del mundo y esto indica que hay una amplia distribución mundial de este virus y que casi nadie se escapa de la infección.

La medición del título de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr en niños con el linfoma de Burkitt reveló que los pacientes, en promedio, tienen títulos

de ocho a 10 veces superiores a los de los niños sanos, aunque también los pacientes con estas enfermedades tienen títulos elevados contra los anticuerpos del virus de Epstein-Barr como los pacientes con carcinoma nasofaríngeo, que tienen títulos hacia el anticuerpo hasta 10 veces más altos que los individuos sanos, o en pacientes con otros tumores en cabeza y cuello; lo anterior permitió concluir la conexión entre este carcinoma y el virus de Epstein-Barr.

Otros investigadores observaron, además, que el suero de pacientes con carcinoma nasofaríngeo forma precipitados con los extractos de células cultivadas del linfoma de Burkitt; este hallazgo implica que el virus de Epstein-Barr está íntimamente asociado con ambas enfermedades.

La ubicuidad de los anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr en poblaciones sanas hizo pensar a estos investigadores que es la causa de una enfermedad común, además de estar asociado aparentemente con estos dos padecimientos.

En efecto, por coincidencia pudieron identificar esta enfermedad a través de un descubrimiento accidental cuando en 1967 una de las ayudantes jóvenes del laboratorio desarrolló los síntomas clásicos de la mononucleosis infecciosa, que da como síntomas irritación de la garganta, fiebre y nódulos linfáticos agrandados en el cuello.

Antes de haberse manifestado enferma, esta muchacha no había tenido anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr, pero cuando comenzó el padecimiento aparecieron los anticuerpos en el suero; este hecho fortuito dio la primera clave de que dicho virus podía ser la causa tan buscada de la mononucleosis infecciosa, la cual fue descrita primero por Sprunt y Evans en la Universidad Johns Hopkins en 1920.

La mononucleosis infecciosa se conoce comúnmente como la "enfermedad del beso" por la siguiente razón: el EBV se difunde vía contacto directo de la saliva de una persona previamente infectada con el epitelio orofaríngeo de otro individuo que sea susceptible. Como resultado, el beso es la forma más común para contraer mononucleosis entre los adolescentes. El EBV también se puede trasmitir por transfusión sanguínea.

El virus de Epstein-Barr es semejante a otros tipos de virus del herpes, ya que puede permanecer latente o reprimido en células linfoides que se dividen, sin inducir la producción de nuevos virus y la muerte de la célula hospedera. O sea que hay líneas celulares (permisivas) en una pequeña proporción, productoras del genoma viral, que pueden activarse espontáneamente y otras líneas celulares no productoras (no permisivas) en las cuales el genoma viral nunca se activa espontáneamente.

En el caso del hombre, la secuencia de los eventos posteriores a la infección con el EBV no es muy clara, ya que el periodo de incubación entre la exposición al virus y la presencia de síntomas clínicos de mononucleosis toma entre 30 a 50 días; de cualquier manera, las pruebas que lo relacionan con la mononucleosis son inequívocas, aunque la relación del virus con los otros dos tipos de cáncer, tanto del linfoma de Burkitt como del carcinoma nasofaríngeo, es menos definitiva.

Relación causal

En lo que se refiere a la relación causal entre este virus y el linfoma de Burkitt, las pruebas en que se basa esta aseveración son las siguientes:

a) Detección del ADN viral, o de los antígenos virales en el tumor.
b) Transformación de los linfocitos B en cultivo, por el virus.
c) Inducción de linfomas por el virus, en primates no humanos.
d) Presencia de elevados títulos de anticuerpos contra el virus en pacientes con linfoma, en comparación con los títulos en una población control.
e) Correlación entre los patrones de anticuerpos y la prognosis del tumor.

Estos cinco criterios dan apoyo considerable para la relación causal entre el EBV y el linfoma de Burkitt, pero permanecen todavía muchas preguntas sin contestar.

Los casos del linfoma de Burkitt que constituyen 80 % en Estados Unidos, y que no están asociados con el EBV, representan un dilema, puesto que:

a) El linfoma asociado con el virus es una enfermedad diferente del linfoma no asociado con él (a pesar de que los tumores son indistinguibles).
b) El linfoma de Burkitt tiene cuando menos dos causas y una de ellas es el EBV.

Para el caso de una asociación entre el virus y el carcinoma nasofaríngeo, las bases son las mismas que se utilizan en criterios de asociación entre el virus y el linfoma de Burkitt y se puede asegurar, de acuerdo con las observaciones realizadas, que el

virus tiene una función causal en el carcinoma nasofaríngeo, pero también como en el caso del linfoma, quedan preguntas sin contestar.

En resumen, el EBV es uno de los virus humanos más ampliamente diseminados y es, definitivamente, la causa de la mononucleosis infecciosa, y todas las pruebas indican que está involucrado en el origen del linfoma de Burkitt y del carcinoma nasofaríngeo. Por tanto, es poco probable que se halle en forma casual en este tipo de tumores, por lo que si no es el factor primario, es cuando menos uno de los importantes.

Está bien establecido que se requieren varios factores para convertir a las células infectadas por virus en células malignas; entre estos factores se puede mencionar la acción de los carcinógenos de naturaleza química, física o biológica, también una disminución en las defensas inmunológicas, una desnutrición severa, una acción conjunta de una enfermedad como el paludismo o un desbalance en un gran número de funciones vitales.

En realidad, una prueba definitiva que satisfaga a todos puede ser que no se logre nunca, pero para aquellos dispuestos a aceptar pruebas indirectas, el EBV es el candidato más idóneo para ser el primer virus conocido que origina el cáncer en los humanos.

Citomegalovirus

El Citomegalovirus (CMV) pertenece a la subfamilia beta-Herpesviridae de los Herpesviridae, la cual incluye también a los Roseolavirus. Todos los virus del herpes tienen la capacidad de permanecer latentes dentro del huésped por periodos largos y las infecciones por los Citomegalovirus humanos (HCMV) están casi siempre asociadas a las glándulas salivales, aunque pueden encontrarse por todo el cuerpo.

La infección por HCMV también puede amenazar gravemente a los pacientes que son inmunodeficientes (por ejemplo, aquellos con VIH, receptores de trasplantes de órgano o neonatos). Otros CMV se hallan en varias especies de mamíferos, pero las especies aisladas de animales difieren de las HCMV en su estructura genómica y no se ha reportado que causen alguna enfermedad en los humanos (fig. 4.5).

El HCMV se halla en todas las localidades geográficas y grupos socioeconómicos, e infecta entre 50 y 80 % de los adultos en Estados Unidos de acuerdo con la presencia de anticuerpos en la población.

La infección por este virus está más difundida en los países subdesarrollados en comunidades de bajo nivel socioeconómico y representa la mayor causa de defectos al nacimiento por causa viral.

Patogénesis

La mayoría de la población sana que ha sido infectada después del nacimiento por HCMV no presenta síntomas, pero algunos desarrollan un síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa, con fiebre y hepatitis leve.

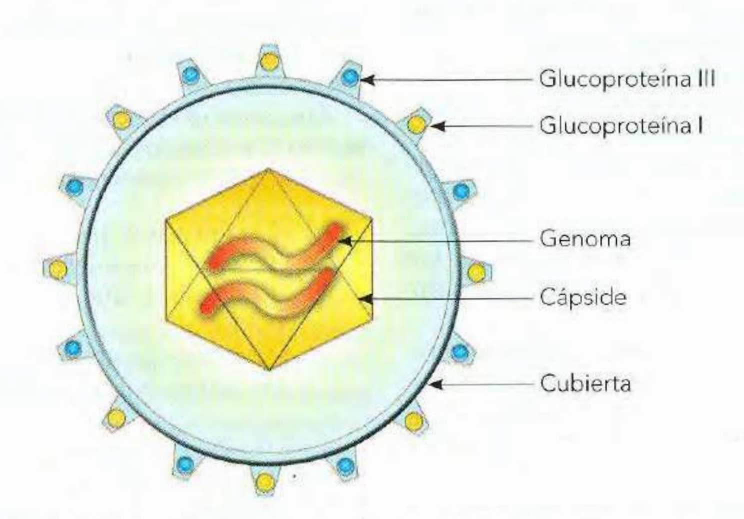


Figura 4.5. Representación de un Citomegalovirus. Es un género del grupo de los Herpesvirus; en los humanos se le conoce comúnmente como HCMV o Herpesvirus humano 5' (HHV-5).

Después de la infección, el virus permanence latente en el individuo por el resto de su vida, aunque puede aparecer la enfermedad cuando su inmunidad es suprimida, ya sea por drogas, otra infección o por la edad avanzada.

El CMV infeccioso puede ser expulsado en los líquidos corporales por cualquier persona infectada y se le halla en orina, saliva, sangre, semen, leche materna y hasta en las lágrimas.

La infección puede demostrarse al detectar mediante el microscopio la presencia de inclusiones corpusculares intranucleares que se tiñen de color púrpura oscuro con el reactivo hematoxilina/eosina semejando un ojo de lechuza.

Para ciertos grupos en riesgo, la infección es importante, como son los infantes en la etapa prenatal o posnatal, así como en los individuos inmunodeficientes, receptores de órganos trasplantados, personas con leucemia o infectados con el VIH.

Debido a que el virus se replica líticamente, causando un engrandecimiento masivo de la célula, es por esto que recibe el nombre de CMV.

Trasmisión

Se efectúa de persona a persona por medio de los líquidos corporales, y aunque no es altamente contagioso, se puede difundir entre los niños en las guarderías o centros de atención infantil. El simple lavado de manos con agua y jabón es suficiente para eliminar el virus.

Cuando se infecta un individuo, generalmente lo porta indefinidamente y se calcula que 80 % de la población es seropositiva para el CMV, pero afortunadamente la infección es casi siempre asintomática y aparece generalmente en los inmunodeficientes.

En resumen, durante el embarazo, cuando una mujer se infecta por primera vez con el CMV, existe el riesgo de que el infante, después del nacimiento, tenga complicaciones relacionadas con el CMV, unas de las cuales son pérdida de la audición, alteraciones visuales o disminución de las capacidades mentales y motoras.

Pacientes inmunodeficientes

En los pacientes con un sistema inmune deprimido, la enfermedad relacionada con el CMV puede ser mucho más agresiva; por ejemplo, la hepatitis por CMV puede causar una insuficiencia hepática fulminante. Otras enfermedades son la retinitis por CMV (inflamación de la retina) y colitis (inflamación del intestino grueso).

Diagnóstico

Existe un buen número de pruebas de laboratorio para detectar los anticuerpos hacia el CMV y que establecen si se ha presentado la infección:

a) La reacción de la polimerasa en cadena (PCR), tanto cualitativa como cuantitativa para el CMV.
b) El análisis "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" (ELISA) que es una prueba serológica que mide el anticuerpo contra el CMV.
c) El análisis de pp65[5] para monitorear las infecciones por CMV y en la respuesta al tratamiento antiviral en pacientes que han sufrido un trasplante renal que requieren un estudio de antigenemia[6] aproximadamente cinco días antes del comienzo de los síntomas de la enfermedad.

Únicamente el virus recuperado a partir de un órgano como el pulmón ofrece una evidencia irrefutable de que la enfermedad ha sido causada por una infección por CMV.

Tratamiento

La terapia con acyclovir se ha demostrado efectiva en la profilaxia para reducir la infección por CMV en los receptores de trasplante renal, aunque no lo es en el tratamiento de la enfermedad activa por CMV.

En pacientes con sida, el ganciclovir es más efectivo en el tratamiento de CMV retinitis o colitis, que el acyclovir.

El foscarnet puede usarse para tratar el CMV si la cepa es resistente al ganciclovir, pero tiene una mayor toxicidad.

[5] La proteína pp65 es una fosfoproteína de 65 kDa, conocida también como glucoproteína 64. Es una proteína del tegumento del virión, principal componente de la envoltura de la partícula subviral.

[6] La antigenemia se refiere a la presencia de determinados antígenos en la sangre, que indican si existen partículas del virus y es importante comprobar su existencia para valorar el progreso de la enfermedad.

Vacunas

Hay dos vacunas con virus activos ("vivos"):

- La cepa de laboratorio AD-169, desarrollada por Elek y Stern.
- La cepa de Towne, desarrollada por Plotkin y colaboradores.

Los adultos inoculados subcutánea o intramuscularmente con la cepa Towne (que fue pasada 125 veces por fibroblastos de embrión humano), demostraron 100 % de seroconversión, o sea, que induce una inmunidad, tanto humoral como celular.

También hay disponible una vacuna con virus "muertos" y que consiste en anticuerpos neutralizantes del CMV obtenidos a partir de la envoltura del virus y que fueron inducidos en cuyos.

Como resultado de los esfuerzos para crear una vacuna de virus atenuada, actualmente existen dos clases generales de vacuna para el CMV:

- Aislados clínicos, que provienen de virus obtenidos de pacientes y que representan el genoma viral completo.
- Cepas de laboratorio, que han sido cultivadas por mucho tiempo y que contienen numerosas mutaciones acumuladas.

Para la profilaxia de la enfermedad por CMV asociada con el trasplante de riñón, pulmón, hígado, páncreas y corazón, se puede emplear, en forma intravenosa, la globulina humana inmune de CMV-IGIV, que es una inmunoglobulina G (IgG) que contiene una cantidad estandarizada de anticuerpo contra el CMV.

¿El herpes es causa de cáncer cerebral?

El tipo más común de cáncer del cerebro está relacionado con el CMV, un tipo de herpes presente en aproximadamente 80 % de la población de Estados Unidos.

La American Society of Clinical Oncology ha informado que la vacuna, junto con la radiación y la quimioterapia, previenen que el tumor cerebral reemerja después de 12 meses de haberse efectuado una cirugía, cuando se le compara a seis o siete meses sin la vacuna.

O sea, ¿el virus del herpes produce cáncer? La respuesta no es clara: las células tumorales simplemente son un terreno fértil para el crecimiento del virus, ya que tales células adolecen de las funciones inmunes para suprimir la replicación del CMV.

Herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6)

El Herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6) fue el sexto virus del herpes, descubierto en 1986, cuando se intentaba encontrar nuevos virus en pacientes con enfermedades linfoproliferativas. Ahora se sabe que el HHV-6 es un virus linfotrópico de las células T con gran afinidad por los linfocitos CD4.

El virus HHV-6 tiene dos variantes: la A y la B.

El HHV-6A ha sido aislado de pacientes inmunodeprimidos, mientras que el HHV-6B causa en los niños la enfermedad *roséola infantil* y más de 95 % de la población tiene anticuerpos de esta variante.

La infección primaria por el HHV-6A se piensa que se presenta en la niñez o en la edad adulta, pero sin síntomas. En cambio, tanto el HHV-6A y el HHV-6B pueden ser patógenos en los que reciben trasplantes o que tienen sida.

En general, después de una infección primaria, el virus HHV-6 permanece latente a menos que el sistema immune esté deprimido, momento en el cual puede reactivarse. Cuando se encuentra en estado latente permanece en los linfocitos y monocitos y persiste a un nivel bajo en los tejidos.

Otras condiciones clínicas relacionadas con la reactivación del HHV-6 en la población incluyen: hepatitis, neumonitis idiopática, depresión de la médula ósea, encefalitis, fiebre y urticaria e implante tardío.

Latencia y reactivación

La reactivación significa que el virus HHV-6 ya no está dormido y por tanto comienza a replicarse. En la mayoría de los individuos la reactivación se anula por el sistema inmune y el virus está obligado a regresar a su estado de latencia (fig. 4.6).

Infección y daño

Debido a que el virus se halla presente en la saliva de más de 90 % de los adultos, ésta sirve seguramente como fuente primaria de la trasmisión.

Se piensa que el HHV6 es el factor responsable de la neuralgia del trigémino. Sin embargo, existen

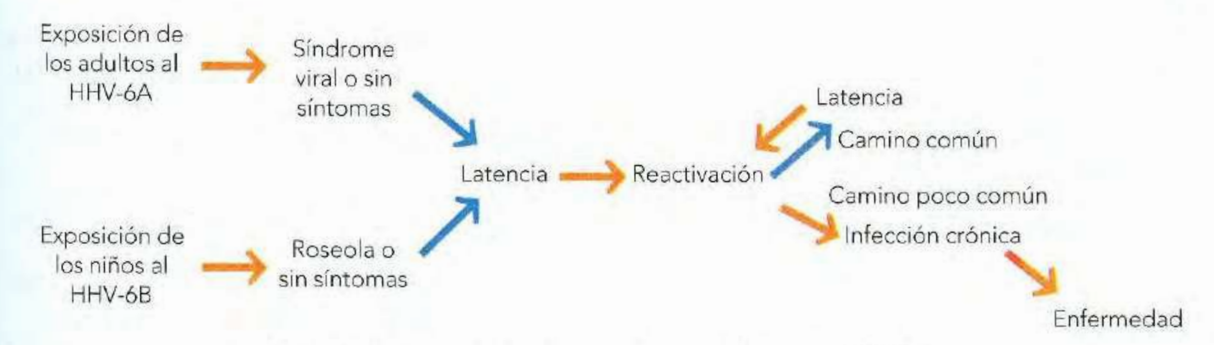


Figura 4.6. Latencia y reactivacion del virus HHV-6 A y del HHV-6 B.

otras teorías que proponen las posibles causas de este síndrome doloroso.

Una posible explicación es que un vaso sanguíneo esté comprimiendo el nervio trigémino en las proximidades de su conexión con el puente de Varolio y la arteria superior del cerebelo es la que está probablemente implicada.

El puente de Varolio o puente troncoencefálico es la porción del tronco del encéfalo que se ubica entre el bulbo raquídeo y el mesencéfalo y tiene como función conectar a la médula espinal y el bulbo raquídeo con estructuras superiores como los hemisferios del cerebro y del cerebelo. Contiene, en su núcleo, una porción de la formación reticular, incluyendo algunos núcleos que al parecer son importantes para el sueño y el alertamiento.

La superficie anterior es convexa y muestra fibras transversales que convergen hacia los lados para dar origen a los pedúnculos cerebelosos medios. En la línea media presenta un surco poco profundo y amplio, el surco basilar, que aloja a la arteria basilar. Más hacia afuera, en la cara anterolateral de la protuberancia, tiene su origen aparente el nervio trigémino o quinto par craneal.

Este tipo de daño también puede ser provocado por un *aneurisma*, por un tumor o por un quiste aracnoideo en el ángulo pontocerebeloso, o por un evento traumático como un accidente de coche o incluso un *piercing* lingual (fig. 4.7).

In vivo, la infección primaria por el HHV-6 se efectúa y replica en los linfocitos CD4 que poseen el receptor celular CD46 tipo 1, que es una gluco-

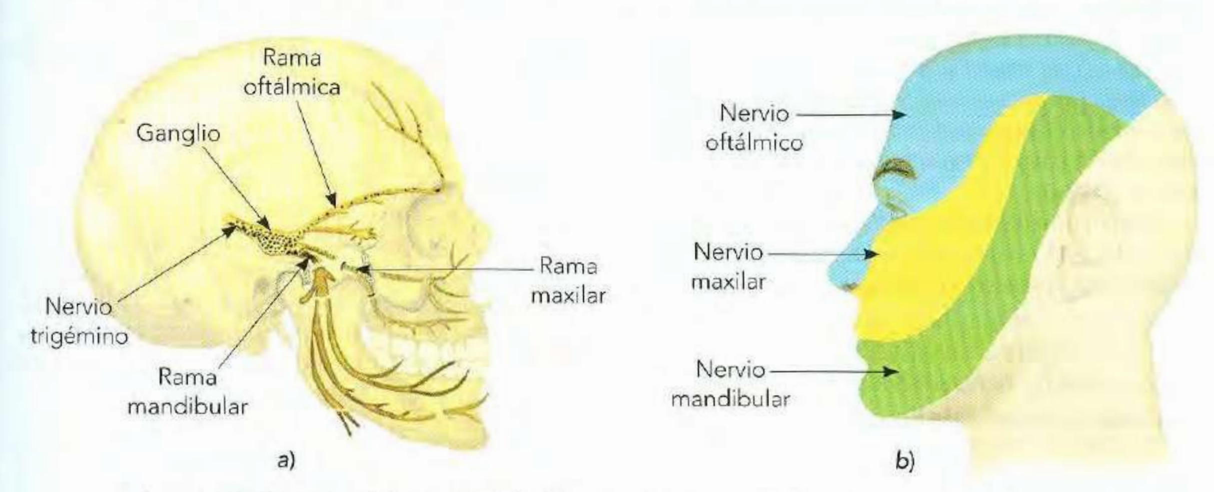


Figura 4.7. El nervio trigémino (también llamado quinto par craneal) es el responsable de las sensaciones en la cara, y es el más grande de los nervios craneales (*a*); su nombre deriva del hecho de tener tres principales ramas: el nervio oftálmico (V1), el nervio maxilar (V2) y el nervio mandibular (V3) (*b*). Los nervios oftálmico y maxilar son únicamente sensoriales. El nervio mandibular tiene funciones tanto sensoriales como motoras. El quinto par craneal es fundamentalmente sensorial, pero además realiza ciertas funciones motoras, es decir, interviene para poder morder, masticar y tragar o deglutir.

proteína transmembranal que se expresa en la superficie de todas las células.

Durante la infección aguda la replicación se lleva a cabo en los linfocitos, macrófagos, histiocitos, células endoteliales y epiteliales. Según los estudios in vitro se ha demostrado que también el HHV-6 puede replicarse en las células de la glía.

Frecuencia

La infección por HHV-6 se halla distribuida por todo el mundo, con una seropositividad mayor de 90 % en niños mayores de dos años y es la causa más común de ataques febriles en la niñez (entre las edades de seis a 24 meses).

La severidad de la infección por HHV-6 puede aumentar en los individuos inmunodeficientes o en los que hayan recibido un trasplante.

Herpesvirus humano 7 (HHV-7)

Fue el primer virus aislado de células humanas $CD4^+$ en 1990. Tiene un genoma aproximado de 145 kbp, con una organización parecida a la del HHV-6 y un alto grado de conservación en su contenido genético y secuencias de genes que encifran aminoácidos como en el caso del HHV-6. Sin embargo, existe una limitada reactividad antigénica cruzada entre los dos virus.

Hoy día no existe una prueba clara que indique una relación directa del virus HHV-7 con alguna enfermedad humana; sin embargo, este virus podría ser un cofactor en los síndromes relacionados con el HHV-6.

Existen pruebas epidemiológicas que sugieren que el HHV-7 está involucrado en la irritación común de la piel en la gente joven, pero que no es contagiosa.

Herpesvirus humano 8 (KSHV) asociado al sarcoma de Kaposi

Principio del formulario

El Herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV) es el octavo Herpesvirus humano conocido; su nombre oficial, de acuerdo con el ICTV, es HHV-8. Este virus causa el sarcoma de Kaposi, un cáncer que aparece comúnmente en los pacientes con sida.

En 1872, Moritz Kaposi describió un tumor de los vasos sanguíneos originalmente llamado "sarcoma pigmentado múltiple idiopático de la piel" que desde entonces ha sido llamado sarcoma de Kaposi (KS).

Este sarcoma se consideraba un tumor poco común hasta que se le reconoció como bastante frecuente en todo el sub-Sáhara africano.

Las primeras sugerencias, en la década de 1950, eran que este tumor podía ser causado por un virus, pero no fue sino hasta el inicio de la epidemia del sida, en la década de 1980, cuando hubo un brusco resurgimiento del KS que afecta principalmente a homosexuales y bisexuales y hasta en 50 % en los pacientes con sida.

Varios estudios epidemiológicos por Beral, Peterman y Jaffe llevaron a proponer que el KS lo causa un virus desconocido de trasmisión sexual, que rara vez origina tumores a menos que el anfitrión se convierta en inmunodeficiente, como es en el caso del sida.

En 1984 ya se había informado sobre un tipo de estructuras parecidas al virus del herpes en tumores de KS mediante microscopia electrónica, y más tarde, en 1994, Chang y Moore, de la Universidad de Columbia, aislaron los fragmentos de ADN del virus herpes de un KS en un paciente con sida.

Estos fragmentos eran diferentes en las secuencias de los Herpesvirus conocidos, lo cual indicaba la presencia de un nuevo virus. El descubrimiento originó una gran controversia hasta que se reunieron suficientes datos que mostraron claramente que el KSHV era el agente causal del KS.

Virología

El Herpesvirus humano 8 (HHV-8), también conocido como Herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV), pertenece al género Rhadinovirus. El término *rhadino* procede del latín y significa frágil, debido a la tendencia que tiene el genoma viral a fragmentarse cuando es aislado.

Los Rhadinovirus se hallan en los monos del Nuevo Mundo, como el *Herpesvirus saimiri* en el mono ardilla y el *Murine gamma-herpesvirus*-68 en el ratón. Más recientemente, virus parecidos al KSHV y una nueva forma de Rhadinovirus, llamada *Rhesus rhadinovirus*, ha sido descubierta en monos del Viejo Mundo. Estos hallazgos indican que puede haber un nuevo virus tumoral humano relacionado con el KSHV.

Los Rhadinovirus son únicos por tener la capacidad de "robar" genes de sus células huésped e incorporarlos en sus genomas. Por ejemplo, la mayoría de los Rhadinovirus tienen una copia del gen para la ciclina D, el cual regula la capacidad de la célula para dividirse. Además, tienen otros genes como los que encifran a la proteína que se une al complemento, a la interleucina 6 (IL-6), al B-cell linfoma 2 (BCL-2), así como las enzimas para la síntesis del ADN como la timidina cinasa, la ADN polimerasa y muchas otras.

Si bien ningún otro virus de tumor humano posee estos mismos genes, muchos de éstos tienen el mismo objetivo que ilustra a un nivel básico que todos los virus de tumores humanos atacan los mismos controles celulares de las rutas llamadas vías supresoras tumorales.

Estos virus tienden a causar tumores cuando la infección se produce fuera de sus huéspedes nativos o en el caso del KSHV, cuando el huésped es inmunodeprimido por el sida, la vejez o por trasplantes de órganos.

Genoma

El genoma del KSHV está formado por un ADN de doble banda con aproximadamente 165 000 bases de longitud, el cual posee hasta 100 genes en un simple cromosoma. El ADN se halla empacado por una proteína llamada "cápside", la cual a su vez está rodeada por una capa proteínica amorfa denominada "tegumento", encerrado en una envoltura lipídica procedente de la membrana celular.

Generalmente este virus infecta linfocitos B y fibroblastos y la infección es para siempre.

Dentro de los linfocitos permanence en un estado latente y el virus existe como una pieza circular de ADN desnudo llamado episoma, el cual utiliza la maquinaria celular para su propia replicación. Si llega una señal, tal como una inflamación, ésta provoca que el virus inicie una "replicación lítica", la cual consiste en que el episoma viral se replique y forme partículas virales que infectan a otras células o a un nuevo huésped.

Epidemiología

Ahora se sabe que el virus se halla distribuido infectando gente en el sub-Sáhara en África, a niveles intermedios en las poblaciones del Mediterráneo (incluyendo Israel, Arabia Saudita, Italia y Grecia) y en niveles de menos de 2 % en el norte de Europa y norte de América.

Entre los sujetos homosexuales y bisexuales la infección por KSHV es de alto riesgo y puede ser hasta de 60 %. A diferencia del VIH, no está claro si el virus es trasmitido a través del coito anal sin protección, pero es muy posible que sea entre la pareja homosexual mediante secreciones orales (ejemplo, saliva).

La infección por este virus se piensa que es de por vida, pero el sistema inmune sano lo mantiene bajo control.

Mucha gente infectada con KSHV nunca muestra los síntomas, pero el KS se presenta cuando alguien que haya sido infectado sufra inmunodeficiencia debido al sida, a un tratamiento médico o, muy rara vez, por razones de edad avanzada.

Tratamiento

El sarcoma de Kaposi es generalmente un tumor localizado que se puede tratar quirúrgicamente o por medio de radiación local. Puede emplearse la quimioterapia con drogas como las antraciclinas liposomales o el paclitaxel, particularmente para una enfermedad invasiva.

Para los pacientes con SK-sida el tratamiento más eficaz es la terapia antirretroviral con ganciclovir para reducir la infección por el VIH. Pacientes con sida que reciben adecuado tratamiento anti-VIH pueden tener hasta 90 % de reducción de la incidencia del SK.

Tipos de sarcoma

El SK se presenta en cuatro formas epidemiológicas, con desarrollos clínicos distintos, en los diferentes grupos susceptibles.

1. La forma clásica fue la primera en ser descrita. Afecta sobre todo a los hombres, más que a las mujeres. Se conoce de las regiones orientales del Mediterráneo, sobre todo en las penínsulas itálica y balcánica y en las islas griegas.

2. La forma endémica fue descrita a partir de 1950 como una de las formas más frecuentes de cáncer en África Central y Oriental. En hombres de edad avanzada el curso puede ser semejante a

la forma clásica, pero en personas más jóvenes se presenta como un cáncer mucho más agresivo, con lesiones multifocales que a menudo implican a las vísceras y ganglios linfáticos.

3. La forma postrasplante empezó a observarse en 1970 en pacientes de trasplante, sobre todo de riñón, sometidos a tratamientos inmunosupresores, como los que se siguen para evitar el rechazo.

4. La cuarta forma es la asociada al VIH y fue precisamente el número inusitado de casos entre varones homosexuales de California lo que alertó la aparición del sida.

BIBLIOGRAFÍA

Adler, S. P., "Congenital cytomegalovirus screening", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **24(12)**:1105-6, 2005.

Animan, K. y Chang, Y., "Kaposi's sarcoma", *N. Engl. J. Med.*, **342(14)**:1027-38, 2000.

Barry, S., Zuckerman, A. J., Banatvala, J. E. y Griffiths, P. E., "Chapter 2C Cytomegalovirus", *Principles and Practice of Clinical Virology*, Chichester, John Wiley & Sons, 2004.

Bennekov, T., Spector, D., Langhoff, E., "Induction of immunity against human cytomegalovirus", *Mt. Sinai J. Med.*, **71(2)**:86-93, 2004.

Beral, V., Peterman, T. A., Berkelman, R. L. y Jaffe, H. W., "Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection?", *Lancet*, **335**:8682, 1990.

Boshoff, C. y Weiss, R., "AIDS-related malignancies", *Nat. Rev. Cancer*, **2(5)**:373-82, 2002.

Bottieau, E., Clerinx, J., Van den Enden, E. y cols., "Infectious mononucleosis-like syndromes in febrile travelers returning from the tropics", *J. Travel Med.*, **13(4)**:191-7, 2006.

Cesarman, E., Chang, Y., Moore, P. S. y cols., "Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas", *N. Engl. J. Med.*, **332(18)**:1186-91, 1995.

Chang, Y., Cesarman, E., Pessin, M. S. y cols., "Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma", *Science (Journal)*, **266**:5192, 1994.

Edelman, D. C., "Human herpesvirus 8-a novel human pathogen", *Virol. J.*, **2**:78, 2005.

Goedert, J. J., "The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies", *Semin. Oncol.*, **27 (4)**:390-401, 2000.

Griffiths, P. D., y Walter, S., "Cytomegalovirus", *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **18(3)**:241-5, 2005.

Kaposi, M., "Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin", *Arch. Dermatol. Syphil.*, **4**:265-73, 1872.

Kearns, A. M., Turner, A. J., Eltringham, G. J. y Freeman, R., "Rapid detection and quantification of CMV DNA in urine using LightCycler-based real-time PCR", *J. Clin. Virol.*, **24(1-2)**:131-4, 2002.

Kerrey, B. T, Morrow, A., Geraghty, S., Huey, N. y cols., "Breast milk as a source for acquisition of cytomegalovirus (HCMV) in a premature infant with sepsis syndrome: detection by real-time PCR", *J. Clin. Virol.*, **35(3)**:313-6, 2006.

Martin, J. N., Ganem, D. E., Osmond, D. H. y cols., "Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection", *N. Engl. J. Med.*, **338 (14)**:948-54, 1998.

Mattes, F. M., McLaughlin, J. E., Emery, V. C. y cols., "Histopathological detection of owl's eye inclusions is still specific for cytomegalovirus in the era of human herpesviruses 6 and 7", *J. Clin. Pathol.*, **53(8)**:612-614, 2000.

Moore, P. S. y Chang, Y. "Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection", *N. Engl. J. Med.*, **332 (18)**:1181-5, 1995.

Plancoulaine, S. y Gessain, A. "Aspects épidémiologiques de l'herpésvirus humain 8 (HHV-8) et du sarcome de Kaposi", *Médecine et Maladies Infectieuses*, **35(5)**:314-21, 2005.

Schleiss, M. R. "Acquisition of human cytomegalovirus infection in infants via breast milk: natural immunization or cause for concern?", *Rev. Med. Virol.*, **16(2)**:73-82, 2006.

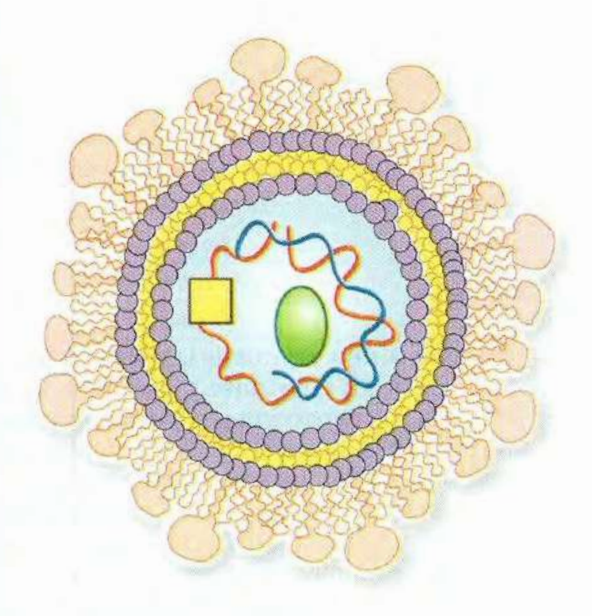
———, "Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: recent advances", *Curr. Opin. Pediatr.*, **18(1)**:48-52, 2006.

Staras, S. A. S., Dollard, S. C., Radford, K. W. y cols., "Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994", *Clin. Infect. Dis.*, **43**:1143-51, 2006.

Vancíková, Z. y Dvorák, P. "Cytomegalovirus infection in immunocompetent and immunocompromised individuals-a review", *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.*, **1(2)**:179-87, 2001.

Yarchoan, R., Tosato. G. y Little, R. F., "Therapy insight: AIDS-related malignancies-the influence of antiviral therapy on pathogenesis and management", *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, **2(8)**:406-411, 2005.

Yoshikawa, T., Ihira, M., Taguchi, H. y cols., "Analysis of shedding of 3 beta-herpesviruses in saliva from patients with connective tissue diseases", *J. Infect. Dis.*, **192(9)**:1530-6, 2005



5

Poxvirus

VIRUS DE LA VIRUELA Y DE LA VACUNA

VIRUS DE LA VIRUELA

Este virus pertenece a la familia *Poxviridae*. La viruela se originó, seguramente a partir de un virus tipo variola de un pequeño roedor africano de hace 16000 a 68000 años. Sin embargo, su origen preciso se ignora y no existen datos confiables.

Las enfermedades producidas por dichos virus se conocen desde hace muchos siglos. Una de las pruebas bien documentadas es la del faraón egipcio Ramsés V de quien se sabe murió de viruela hace casi 2000 años a. C.

Se ha especulado que los comerciantes egipcios llevaron la viruela a India durante el primer milenio a. C., donde permaneció como una enfermedad endémica, cuando menos por 2000 años.

Otros registros históricos dan pruebas de la enfermedad en escritos médicos de la antigua China (1122 a. C.).

Ya en el siglo IX el médico persa, Rhazes, da en su libro *Smallpox and Measles* una de las más definitivas observaciones de que la viruela es diferente del sarampión y de la viruela aviar. Se piensa que fue transferida a Europa a principios del año 700 y de ahí a América en 1500.

Durante la Edad Media, la viruela incursionó periódicamente en Europa, pero no se estableció hasta que la población creció y hubo movimientos más activos durante las Cruzadas.

En 1507, la viruela fue introducida a la isla del Caribe "La Española" y a tierra firme en 1520, cuando los colonizadores españoles llegaron a México con la viruela devastando a la población nativa y contribuyendo a la conquista de los aztecas. Se acepta que estas graves pérdidas en la población indígena se deben a la completa ausencia de defensas contra el virus desde la niñez.

La colonización de la Costa Este de Norteamérica en 1633, en Plymouth, Massachusetts, también vino acompañada de brotes devastadores por la viruela en la población nativa y poco después entre los descendientes de los colonizadores.

Para mediados del siglo XVIII ya era una enfermedad endémica, diseminada por todo el mundo, excepto en Australia y varias islas pequeñas.

Es un padecimiento infeccioso grave y contagioso, que en algunos casos puede causar la muerte. No hay tratamiento especial y la única forma de prevención es la vacuna. El nombre *viruela* proviene de la palabra latina que significa "manchado" y se refiere a los abultamientos que aparecen en la cara y en el cuerpo de una persona infectada.

Las formas clínicas de la viruela son dos: la *viruela mayor* y la *viruela menor*.

Viruela mayor. Es la forma más grave y común, que ocasiona erupción ampliamente extendida y fiebre muy alta. De ésta hay cuatro tipos:

- La *común* es la más frecuente y se observa en 90 % o más de los casos.
- La *modificada* es leve y se presenta en personas que se han vacunado.
- La *lisa*.
- La *hemorrágica*.

La lisa y la hemorrágica son raras, pero muy graves y suelen ser mortales.

Viruela menor. Es el tipo menos común y una enfermedad mucho menos grave, cuyas tasas de mortalidad han sido históricamente de 1 % o menores.

Durante miles de años han ocurrido ocasionalmente epidemias de viruela; sin embargo, luego de un exitoso programa de vacunación mundial, se logró erradicar el padecimiento.

En Estados Unidos, el último caso de viruela se registró en 1949, mientras que el último ocurrido en forma natural en el mundo fue en Somalia en 1977. Una vez que la enfermedad se erradicó a nivel mundial, se suspendió la vacunación habitual de toda la población porque ya no había necesidad de prevenirla.

La viruela, causada por el virus de la variola, surgió en poblaciones humanas miles de años atrás y ahora, excepto por las muestras guardadas en algunos laboratorios, el virus variola está eliminado.

Trasmisión

Generalmente, para que la viruela se contagie de una persona a otra, es necesario que estén en contacto directo y prolongado, cara a cara. También puede trasmitirse por medio del contacto directo con los fluidos corporales infectados o con objetos contaminados, como sábanas, fundas o ropa.

Rara vez la viruela se ha propagado por el aire, en sitios cerrados como edificios, autobuses y trenes. Los seres humanos son los únicos portadores naturales de dicho virus. No se conocen casos de viruela trasmitidos por insectos u otros animales.

Una persona con el padecimiento a veces es contagiosa cuando comienza la fiebre (fase pródromo), pero alcanza su máxima capacidad cuando empieza a salir la erupción. Por lo general, en esta etapa el individuo infectado está muy enfermo y no puede desplazarse en su comunidad. La persona infectada es contagiosa hasta que se le haya caído la última costra.

Taxonomía

Como ya se dijo, el virus de la viruela pertenece a la familia de los Poxviridae,* y se divide en dos subfamilias: *Cordopoxvirinae* y *Entomopoxvirinae*.

Hay ocho géneros en la familia Cordopoxvirinae y sólo tres en la Entomopoxvirinae (cuadro 5.1).

Solamente cuatro géneros de Cordopoxvirinae infectan a los humanos: los virus Orthopox, Parapox, Yatapox y Molluscipox.

En la subfamilia Entomopoxvirinae hay tres géneros: los virus Entomopox A, B y C, pero éstos infectan únicamente a los insectos.

Virión

El virión es de aproximadamente 200-350 nm por 115-260 nm, y se le considera como uno de los virus más grandes, el cual es visible en el microscopio óptico. La morfología del cápside no es ni icosaédrica ni helicoidal, más bien es compleja, ya sea ovoide o en forma de ladrillo (fig. 5.1).

El cápside puede estar rodeado de una envoltura como en el caso de los Orthopoxvirus, o no envuelto como en los Parapoxvirus.

Genoma

El genoma de los Poxviridae contiene una doble banda lineal de ADN que puede variar de 130 a 230 kbp. El genoma encifra a más de 100 genes y contiene repeticiones terminales invertidas (ITRs), las cuales incluyen un asa que conecta a las dos bandas de ADN.

Transcripción

Los Poxvirus son los únicos virus animales de ADN capaces de replicarse en el citoplasma de las

* Se llama Poxviridae debido a que causa "pústulas" (en inglés *pox*) en el huésped.

Cuadro 5.1. Los ocho géneros.

Género	*Tipo de virus*
	Subfamilia Cordopoxvirinae
Orthopox	De la vaccinia, de la variola, *cowpox*, *monkeypox*, viruela
Parapox	Orf, *seudocowpox*, de la estomatitis popular bovina
Avipox	Sólo afecta a las aves (virus *Fowlpox*)
Capripox	De la viruela de los bovinos
Leporipox	Del Myxoma
Suipox	De los cerdos (*Swinepox*)
Molluscipox	Molluscum contagiosum (MCV)
Yatapox	Del tumor de los monos Yaba, tanapox
	Subfamilia Entomopoxvirinae
Entomopox virus A	*Melolontha melolontha entomopoxvirus*
Entomopox virus B	*Amsacta moorei entomopoxvirus*
Entomopox virus C	*Chironomus luridus entomopoxvirus*



Figura 5.1 Virus de la viruela visto mediante microscopia electrónica.

células del huésped. El virus utiliza las enzimas encifradas por su genoma, como la ARN polimerasa, las enzimas que encapsulan el ARNm y la poli A sintetasa, las cuales producen ARNm con una cubierta o cápsula. La transcripción del genoma se realiza en tres etapas, por los genes tempranos, intermedios y tardíos.

La cápsula 5' es de un nucleótido alterado que pertenece a una terminación del ARN precursor mensajero, como el presente en los eucariotes y excepcionalmente en los Calicivirus (Norovirus) (fig. 5.2).

El casquete o cápsula 5' se halla en la terminal de la molécula de ARNm y consiste en un nucleótido de guanina conectado vía un enlace poco común de trifosfato 5' a 5' (fig. 5.2). Esta guanosina está metilada en la posición 7 directamente después del encapsulamiento in vitro por una metiltransferasa. A esta cápsula se le refiere como cápsula 7-metilguanosina (aparece en color rosa) y en forma abreviada como m^7G (la terminal del ARNm aparece en violeta).

Este proceso de 5' es vital para crear un ARNm maduro, el cual es capaz de sufrir una traducción con un ARNm estable en el proceso de la síntesis proteínica, la cual se lleva a cabo en el núcleo.

Virus de la vacuna

Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762) realizó un papel notable en la historia de la ciencia. En un viaje a Turquía observó cómo las circasianas que se pinchaban accidentalmente con agujas impregnadas en "pus" de viruela de las vacas nunca contraían la enfermedad. Entonces inoculó a sus hijos y a su regreso a Inglaterra repitió y divulgó el procedimiento entre otras personas, siendo éste uno de los mayores aportes a la introducción de la inoculación en Occidente.

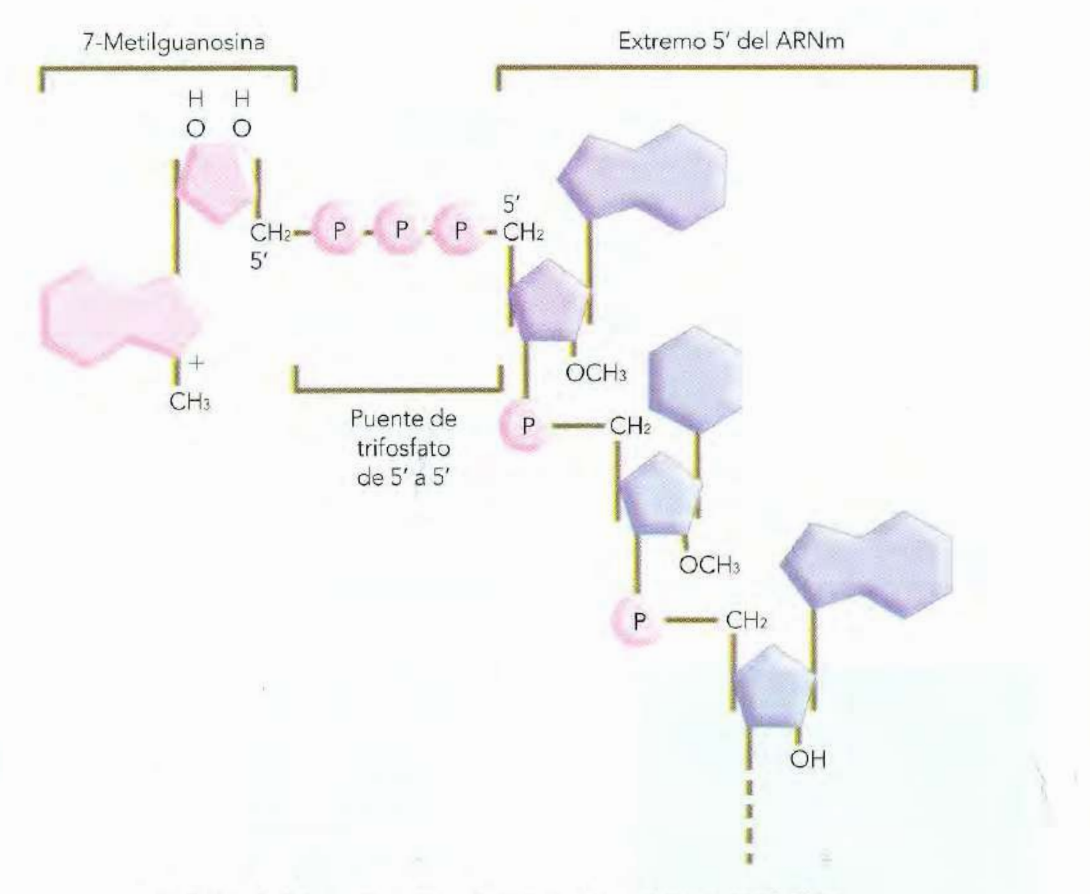


Figura 5.2. Estructura de la cápsula 5' unida a la terminal del ARNm.

Sin embargo, el éxito obtenido no fue suficiente para evitarle la oposición de la Iglesia y de la clase médica que siguió desconfiando del método.

Por otro lado, Edward Jenner (1749-1823), en el siglo XIX, se dio cuenta de que las mujeres de las granjas lecheras expuestas a la viruela de las vacas (*Cowpox*), cuando las ordeñaban, desarrollaban inmunidad a la viruela (*Smallpox*). Posteriormente, logró una vacuna efectiva con una muestra de la pústula de la mano de una granjera infectada, al inocular a un niño de ocho años, el cual tras un periodo de siete días presentó algún malestar, pero poco después, aunque recibió varios pinchazos superficiales de la temida viruela, no llegó a desarrollar la enfermedad.

En 1798, Jenner publicó su trabajo (*An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a Disease Known by the Name of Cow Pox*), donde acuñó el término latino *variolae vaccine* (viruela de la vaca), de esta manera se abrieron las puertas a la vacunación.

La variolae vaccine consiste en una infección local inducida en humanos mediante inoculación con el virus que causa la viruela de la vaca (Cowpox) para conferir resistencia a la viruela (Smallpox); normalmente la infección dura tres semanas y deja una cicatriz permanente.

El virus de la vacuna (vaccinia) es de origen desconocido y es diferente tanto al de la variola como al de la viruela. Sin embargo, como induce inmunidad a la viruela, los programas de vacunación emplean este virus de la vacuna.

Por su parte, Francisco Javier Balmis (1753-1819) fue pionero en el estudio de las aplicaciones de la vacuna, en particular de la viruela, dirigiendo la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, que es reconocida como un hito en la historia de la medicina, aplicando vacunas a lo largo del entonces Imperio Español.

El amplio uso de la vacunación, en las colonias norteamericanas y en Gran Bretaña, redujo el impacto de la viruela, sobre todo en las clases adine-

radas del siglo XVIII y no fue sino hasta el siglo XIX cuando se convirtió en una práctica común para todas las clases sociales.

Con un índice de mortalidad aproximado de 30 %, la viruela ha sido una de las enfermedades más letales en el mundo. Alrededor de 500 millones de individuos murieron durante el periodo de 1900 a 1977.

En 1967, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la viruela debía ser erradicada en todo el mundo para finales del siglo XX y fue entonces cuando se lanzó una campaña masiva de inmunización, de tal modo que el último brote sucedió en Somalia en 1977 y la viruela se declaró oficialmente erradicada en 1980.

Todavía quedan almacenadas algunas muestras del virus de la viruela en dos laboratorios; uno en el Center for Disease Control and Prevention, CDC, de Atlanta, Georgia, y otro en el State Research Center of Virology and Biotechnology o VECTOR, en la ciudad de Koltsovo, Siberia, en la antes Unión Soviética.

Personajes famosos que padecieron viruela

Entre las personalidades famosas en la historia que contrajeron el padecimiento se puede citar a Ramsés V de Egipto y los emperadores Shunzhi y Tongzhi de China.

A Cuitláhuac, el décimo tlatoani (gobernante) de la ciudad azteca de Tenochtitlan, quien murió por esta enfermedad en 1520 y al emperador inca Huayna Cápac, que murió de lo mismo en 1527.

Familias prominentes de todo el mundo fueron infectadas y algunos de sus miembros padecieron la enfermedad. Por ejemplo, varios parientes de Enrique VIII sobrevivieron al padecimiento, como su hermana Margaret, Reina de Escocia, su cuarta esposa, Anne de Cleves y su hija, Elizabeth I de Inglaterra en 1562. Una pariente relativamente distante, Mary, Reina de Escocia, contrajo la viruela desde su niñez.

Mozart y Beethoven también contrajeron la viruela cuando eran niños y ambos quedaron con marcas visibles en la cara.

BIBLIOGRAFÍA

Atkinson, W., Hamborsky, J., McIntyre L. y Wolfe, S. (dirs.) "Smallpox" (PDF). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book)*, 9a. ed., Public Health Foundation, págs. 281-306, Washington, 2006.

Barquet, N. y Domingo, P., "Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of death", *Ann. Intern. Med.*, **127(8 Pt 1)**:635-42, 1997.

Behbehani, A. M., "The smallpox story: life and death of an old disease", *Microbiol. Rev.*, **47(4)**:455-509, 1983.

Bray, M. y Roy, C. J., "Antiviral prophylaxis of smallpox", *J. Antimicrob. Chemother.*, **54(1)**:1-5, 2004.

Chapin, C. V., "Variation in type of infectious disease as shown by the history of smallpox in the United States", *Infect. Dis.*, **13**:171-196, 1913.

De Cock, K. M. "(Book Review) The Eradication of Smallpox: Edward Jenner and The First and Only Eradication of a Human Infectious Disease", *Nature Medicine*, **7**:15-6, 2001.

Dubochet, J., Adrian, M., Richter, K. y cols., "Structure of intracellular mature vaccinia virus observed by cryoelectron microscopy", *J. Virol.*, **68(3)**:1935-41, 1994.

Enserink, M., "Biowarfare. Did bioweapons test cause a deadly smallpox outbreak?", *Science*, **296(5576)**:2116-7, 2002.

Fenner, Frank, *The Intensified Smallpox Eradication Programme* (PDF), *Smallpox and Its Eradication (History of International Public Health, No. 6)*, Geneva, World Health Organization, pág. 422, 1988.

———, *Development of the Global Smallpox Eradication Programme, Smallpox and Its Eradication (History of International Public Health, No. 6)*, Geneva, World Health Organization, págs. 366-418, 1988.

Hammond, E., "Should the US and Russia destroy their stocks of smallpox virus?", *B.M.J.*, **334(7597)**:774, 2007.

Harminder, S., Dua, Ahmad Muneer Otri, Arun y Singh, D., "Abu Bakr Razi", *British Journal of Ophthalmology* (BMJ Group), **92**:1324, 2008.

Henderson, D. A., Inglesby, T. V., Bartlett, J. G. y cols., "Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense", *JAMA*, **281(22)**:2127-37, 1999.

Jezek, Z., Hardjotanojo, W. y Rangaraj, A. G., "Facial scarring after varicella. A comparison with variola major and variola minor", *Am. J. Epidemiol.*, **114(6)**:798-803, 1981.

LeDuc, J. W. y Jahrling, P. B., "Strengthening national preparedness for smallpox: an update", *Emerging Infect. Dis.*, 7(1):155-7, 2001.

Li, Y., Carroll, D. S., Gardner, S. N. y cols., "On the origin of smallpox: correlating variola phylogenics with historical smallpox records", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **104(40)**:1578, 2007.

Mack, T. M., "Smallpox in Europe, 1950-1971", *J. Infect. Dis.*, **125(2)**:161-9, 1972.

Moss, B. "Poxviridae: the viruses and their replication", en Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M. y cols. (dirs.), *Fields Virology*, **2(5)**:2905-46, 2006.

Pennington, H., "Smallpox and bioterrorism", *Bull. World Health Organ*, **81(10)**:762-7, 2003.

Pütz, M. M., Alberini, I., Midgley, C. M. y cols., "Prevalence of antibodies to Vaccinia virus after smallpox vaccination in Italy", *J. Gen. Virol.*, **86(11)**:2955-60, 2005.

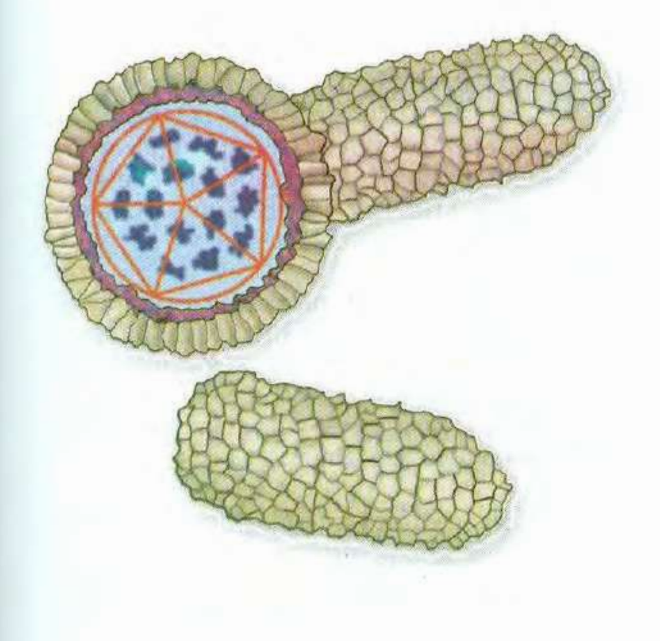
Riedel, S., "Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination", *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*, **18**(1):21-5, 2005.

______, "Smallpox and biological warfare: a disease revisited", *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, **18**(1):13-20, 2005.

Rodrigues, B. A., "Smallpox eradication in the Americas", *Bull. Pan. Am. Health Organ.*, **9**(1):53-68, 1975.

Shoham, D. y Wolfson, Z., "The Russian biological weapons program: vanished or disappeared?", *Crit. Rev. Microbiol.*, **30**(4):241-61, 2004.

Temple, Robert, *The Genius of China: 3,000 Years of Science, Discovery, and Invention*, with a forward by Joseph Needham, Simon and Schuster, págs. 135-7, Nueva York, 1986.



6

Hepadnavirus

VIRUS DE LA HEPATITIS B Y D

Este virus pertenece a la familia *Hepadnaviridae*. El nombre *Hepadna* deriva de hepato (hígado) y DNA (su ácido nucleico). Los virus Hepadna tienen el genoma más pequeño de todos los virus animales de ADN. El miembro más importante de esta familia es el de la hepatitis B (HBV), el cual tiene un margen muy limitado de huéspedes, ya que infecta solamente al chimpancé y al hombre.

La prevalencia del HBV, a nivel mundial, es de aproximadamente unos 300 millones de individuos que lo portan. En África y en Asia, hasta 20 % de la población son portadores sintomáticos.

La distribución del anticuerpo de la hepatitis B, que marca la infección, varía en todo el mundo, lo mismo que la susceptibilidad para desarrollarla, así como el cáncer hepático (*Hepatocellular carcinoma*, HCC) después de una infección por el virus.

HISTORIA

El registro más antiguo de una epidemia causada por el HBV se debe a Lurman en 1885, quien estudió un brote de viruela que se presentó en Bremen, Alemania, donde alrededor de 1200 empleados de una compañía naviera tuvieron que ser vacunados con sangre de otras personas. Después de varias semanas, alrededor de 190 de estos trabajadores vacunados se enfermaron gravemente de ictericia y fueron diagnosticados con hepatitis. Otros, que fueron inoculados con diferentes lotes, se mantuvieron sanos.

El trabajo de Lurman, ahora visto como un ejemplo clásico de un estudio epidemiológico, demostró que la sangre contaminada era la fuente del brote. Después, otros brotes similares se registraron cuando en 1909 se introdujo el uso de agujas hipodérmicas, pero sobre todo con las reutilizadas para administrar el Salvarsan para el tratamiento de la sífilis.

En 1885 ya se sabía que la hepatitis podía trasmitirse por transfusión sanguínea y, muchos años después, que también podía trasmitirse por vía oral. Los términos de *hepatitis A* y *hepatitis B* los estableció el investigador MacCullum para distinguir la serie de brotes.

A Baruch Blumberg* se debe el haber descubierto en 1963 un antígeno en una muestra de sangre de un aborigen australiano, al cual le llamó *antígeno Australia*, que ahora se conoce como antígeno

* El doctor Baruch Blumberg obtuvo, en 1976, el Premio Nobel por descubrir la vacuna contra la hepatitis B.

de superficie de la hepatitis B. Este hallazgo lo logró después de examinar miles de muestras de sangre en su búsqueda de polimorfismos en hemofílicos.

En 1968, los investigadores Prince y Okochi establecieron que el antígeno Australia era exclusivo de pacientes con hepatitis B, y para 1970 ya se había detectado, mediante microscopia electrónica, una partícula completa del virus, por D. S. Dane.

Para principios de 1980 el genoma del virus fue secuenciado y las primeras vacunas contra la hepatitis B fueron probadas como la llamada Heptavax-B, de Merck Sharp and Dohme. Esta vacuna está basada en la extracción y purificación del antígeno HBsAG, a partir de sueros de portadores crónicos, por lo que se le llama vacuna derivada del plasma.

VIRUS DE LA FAMILIA HEPADNAVIRIDAE

La familia Hepadnaviridae está compuesta de seis especies de virus:

Dos virus humanos:

- Hepatitis B.
- Hepatitis D.

Cuatro virus de animales:

- Hepatitis woodchuck (WHV).
- Hepatitis de la ardilla (GSHV).
- Hepatitis del pato de Pekín (DHBV) (aislado por Baruch Blumberg).
- Heron hepatitis (HHV).

Estos virus se clasifican juntos por lo siguiente:

- Todos están envueltos.
- Contienen polimerasas que pueden reparar el genoma viral del ADN durante la replicación.
- Producen lipoproteínas que forman la envoltura.
- Infectan especies que están estrechamente relacionadas con sus huéspedes naturales.
- Como lo implica la familia Hepadnaviridae, los virus del ADN (hepatotrópicos), pueden producir infecciones crónicas en células hepáticas.

En este capítulo abordaremos únicamente los virus humanos como son el de la hepatitis B y el de la hepatitis D.

VIRUS DE LA HEPATITIS B

Aunque el virus de la HBV infecta a millones de individuos en todo el mundo, muy pocos desarrollan la enfermedad. Esto se debe a las variaciones en la respuesta inmune del huésped y a su constitución genética.

El HBV puede causar inflamación aguda del hígado, caracterizada por necrosis celular difusa y, aunque la infección sea severa, la mayoría de los pacientes se recuperan pronto. A pesar de este número pequeño de casos, la persistencia es importante por numerosas razones:

- La mayoría de los enfermos mueren debido a una infección persistente.
- Aquellos con infección persistente mueren de hepatitis aguda dentro de los cinco años después de haberse infectado, o desarrollan carcinoma hepatocelular (HCC) en 25 a 30 años.
- A menudo la enfermedad se caracteriza por una función anormal del hígado y por ictericia, debida a un aumento en bilirrubina. Los síntomas incluyen un síndrome tipo "gripe", anorexia y fiebre. En el cuadro 6.1 se describe la nomenclatura viral.

Estructura

La partícula del HBV consiste de una envoltura externa lipídica y una nucleocápside icosaédrica compuesta de proteína, la cual encierra el ADN viral y una ADN polimerasa que tiene actividad de *transcriptasa reversa*.

El HBV es uno de los virus animales envueltos más pequeños, con un virión de diámetro de 42 nm, de estructura pleomórfica. Está formado de partículas que no son infecciosas, compuestas de lípidos y proteínas que forman la parte externa del virión, llamadas antígenos de superficie (HBsAg).

Si se examina con el microscopio electrónico el suero de pacientes con hepatitis B, se pueden apreciar tres distintas formas de partículas:

a) Las más abundantes son *esféricas* y no infecciosas, contienen HBsAg y miden aproximadamente 22 nm de diámetro. Estas partículas tienen una densidad de flotación (cuando se les ultracentrifuga en CsCl) que indica la presencia de lípidos (fig. 6.1).

Cuadro 6.1. Nomenclatura del virus de la hepatitis B.

HBV	Virus de la hepatitis B (virión completo infeccioso)	La partícula de 42 nm, de doble cubierta, originalmente llamada partícula Dane, consiste de una cubierta de 7 nm de grosor y 27 nm de un núcleo interior. Este núcleo contiene una molécula de ADN circular, parcialmente de doble banda y una polimerasa de ADN. Este es el prototipo de la familia Hepadnaviridae.
HBsAg	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (también llamado antígeno de la envoltura)	Complejo de antígenos presente en la superficie del HBV y en las partículas de 22 nm y formas tubulares. Inicialmente se le designó como antígeno Australia (Au) o antígeno asociado a la hepatitis (HAA).
HBcAg	Antígeno del núcleo (*core*) del HBV	La antigenicidad está específicamente asociada al núcleo de 27 nm del HBV.
HBeAg	Antígeno e del HBV	Determinante antigénico estrechamente relacionado con el nucleocápside del HBV. Circula como una proteína soluble en el suero.
AntiHBs, antiHBc y antiHBe	Anticuerpo contra HBsAg, HBcAg y HBeAg	Anticuerpos específicos, producidos en respuesta a determinantes antigénicos respectivos.

FUENTE: Hollinger, F. B. y Liang, T. J., "Hepatitis B Virus", en Knipe, D. M. y cols. (dirs.), *Fields Virology* (4a. ed.), Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia, pp. 2971-3036, 2001.

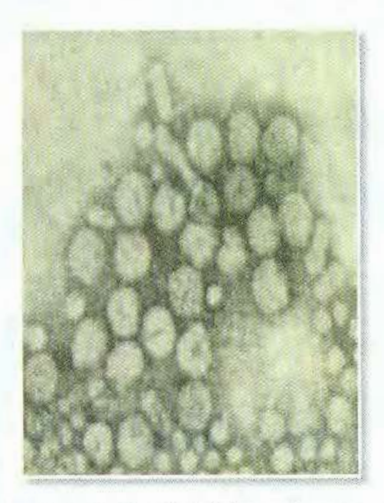


Figura 6.1. Microscopia electrónica en la que pueden verse las partículas del virus de la hepatitis B.

b) Un segundo tipo son formas *tubulares*, filamentosas de varios tamaños, pero de un diámetro parecido al de las partículas pequeñas, también contienen polipéptidos HBsAg (fig. 6.2*a*).

c) La tercera forma de la hepatitis B es una partícula *compleja, esférica*, el virión de 42 nm con una envoltura externa que consiste de lípidos derivados del huésped y dos polipéptidos cifrados por el gen S, el grande L (*large*) y el mediano M (*middle*) y las proteínas de superficie pequeñas S (*small*) también conocidas como pre-S1, pre-S2 y BsAg (fig. 6.2*b*).

En el interior de la partícula viral se halla el nucleocápside de un diámetro aproximado de 28 nm, además de un genoma circular de ADN viral de 3.2 kb (parcialmente de doble banda), una ADN polimerasa endógena (transcriptasa reversa) y una actividad de proteína cinasa.

El exterior del nucleocápside contiene tres tipos de antígenos: antígeno de superficie (HBsAg), del núcleo (HBcAg) y el "e" (HBeAg). Uno es del núcleo y los otros dos son de la superficie.

A menudo se presentan en el suero de los pacientes infectados partículas virales incompletas de lipoproteína (22 nm) libres de ácido nucleico, que son antigénicamente similares a las de la envoltura del virus.

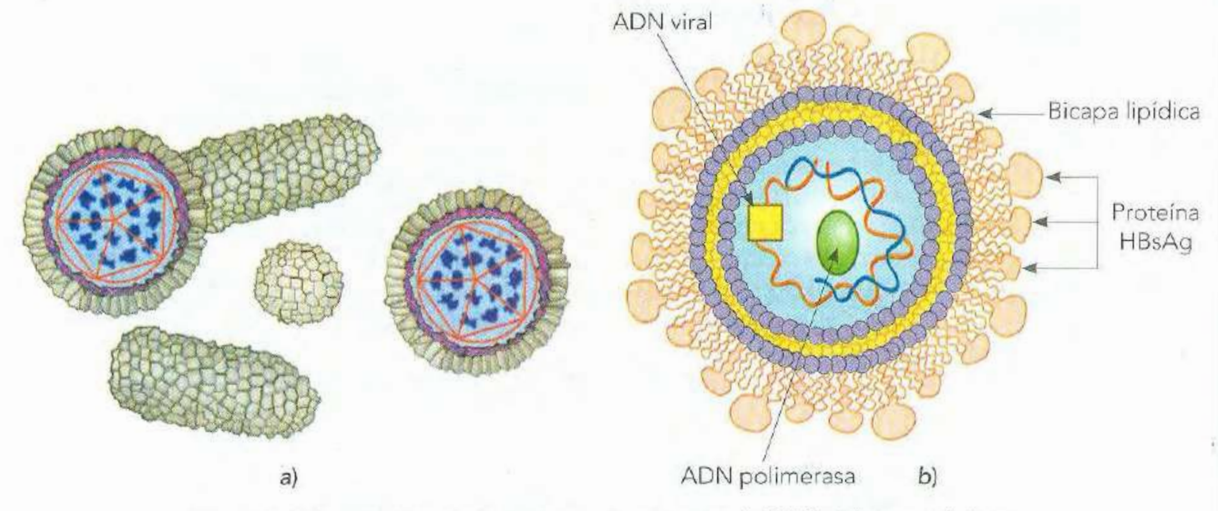


Figura 6.2. Esquema en el que se observa la estructura del HBV: *a*) formas tubulares, y *b*) forma compleja esférica.

Genoma del ADN del virus de la hepatitis B

El genoma del HBV se caracteriza por las propiedades siguientes:

- Tiene el genoma más pequeño, de 3.2 kb de largo.
- La información genética se halla localizada en el ADN parcialmente de doble banda, el cual consiste de una banda completa (−) y otra incompleta (+); aproximadamente 15-50 % del ADN es de una sola banda (fig. 6.3).
- El genoma total es de 3020-3320 nucleótidos para la banda más larga (color rosa) y de 1700-2800 nucleótidos para la banda corta (ADNds).

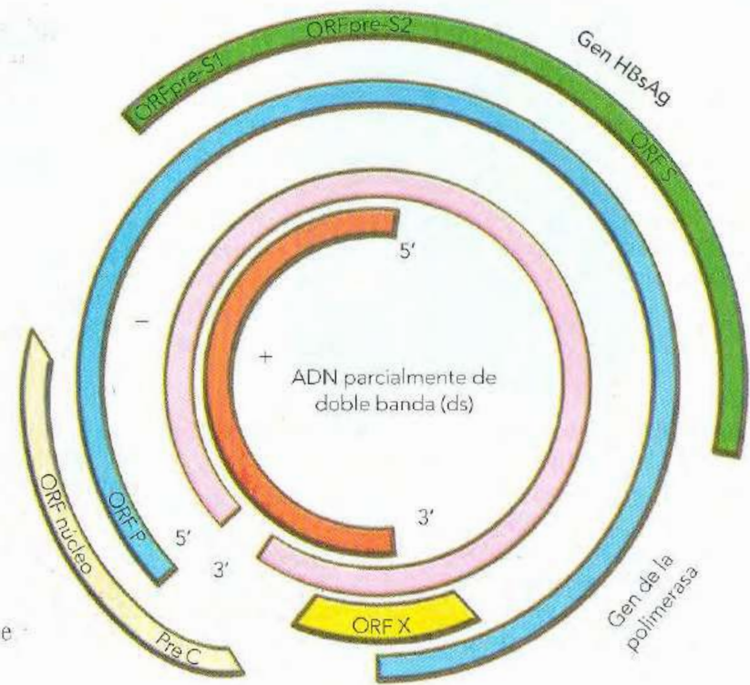


Figura 6.3. Genoma del HBV: los genes se traslapan.

El genoma HBV contiene cuatro marcos de lectura que se traslapan: *ORFS* (verde), *ORFC* (rosa), *ORFP* (azul) y *ORFX* (amarillo), que están encifrados en la banda (−).

A su vez, el gen *ORFS* comprende tres regiones genéticas: la *ORFpre-S1*, la *ORFpre-S2* y la *ORFS*, que producen tres distintas proteínas por diferentes combinaciones de estos tres genes: la proteína grande L, (fabricada por los genes *pre-S1*, *pre-S2* y *S*), las proteínas de la envoltura de tamaño mediano *M* (genes *pre-S2* y *S*) y la proteína *S*, que es el componente principal del antígeno HBsAg.

El gen *C* es el que encifra al antígeno *HBcAg* (hepatitis B núcleo antigén); el gen *P* comprende 80 % del genoma y encifra a la polimerasa, capaz de actuar como ADN polimerasa, transcriptasa reversa y ARNasa H y el gen *X* que encifra una proteína esencial sobrevivencia viral y que se acepta que está asociado con la transcripción.

Replicación única de los Hepadnavirus

El ADN viral tiene doble banda, pero sólo parcialmente y tiene que ser transformado en doble banda total de ADN circular, superenrollado y cerrado (ADNccc) que sirve como molde para la transcripción de cuatro ARNm virales (fig. 6.4).

El ARNm de mayor tamaño se utiliza para hacer nuevas copias del genoma, de la proteína núcleo del cápside y de la ADN polimerasa viral. Este ARNm grande es transportado de nuevo al citoplasma donde la proteína P sintetiza nuevo ADN por medio de la transcriptasa reversa.

El ciclo replicativo HBV es complejo y es uno de los pocos virus conocidos no retrovirales, que emplean la transcripción reversa, como parte de su proceso de replicación, la cual se lleva a cabo en el núcleo de la manera siguiente:

ADN → ARN → ADN

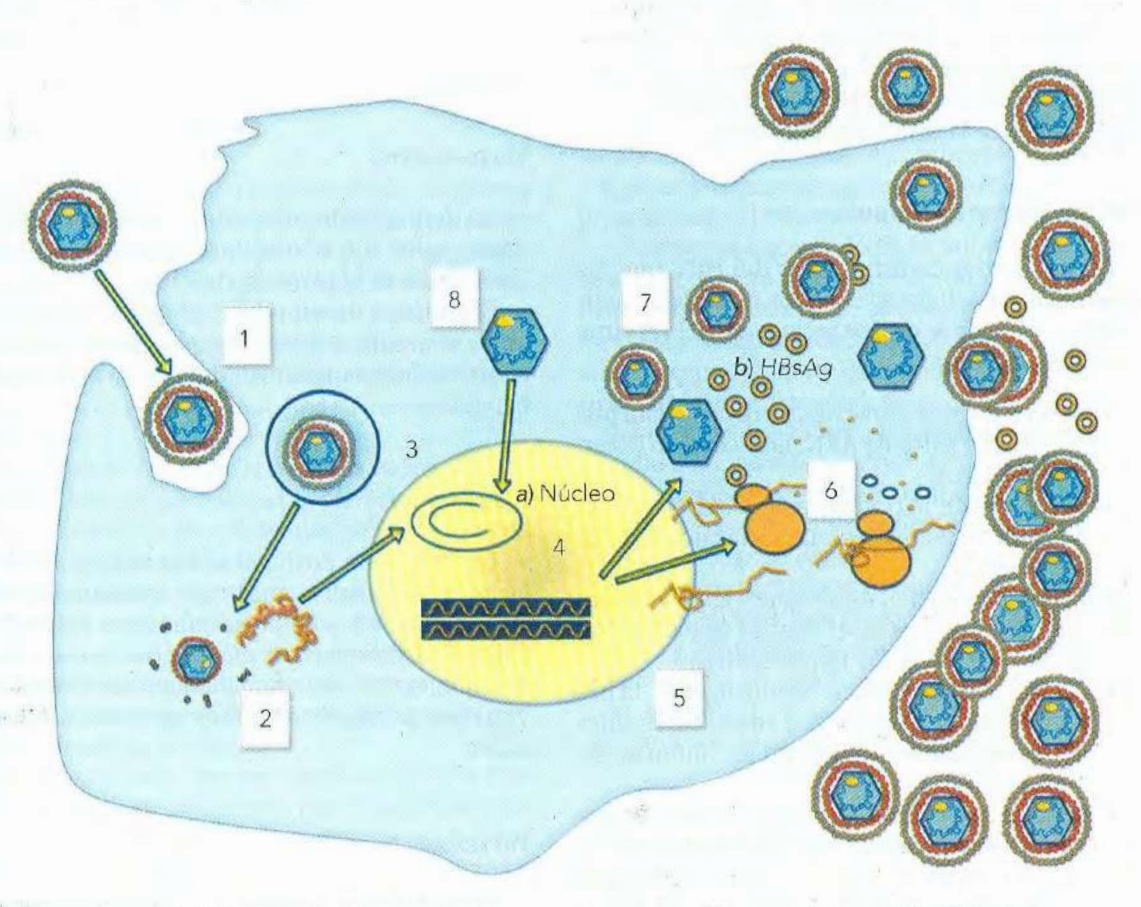


Figura 6.4. Representación de los distintos pasos de la replicación del HBV: 1, entrada; 2, desnudo; 3, endosoma; 4, ADNc; 5, transcripción; 6, traducción; 7, ensamble y gemación; 8, reciclamiento.

Primero el HBV entra en la célula hepática vía endocitosis por medio del receptor, donde se deshace de su envoltura y el ADN viral es transferido al núcleo por medio de proteínas llamadas chaperones. Se producen tres transcritos de ARNm (de 2.1, 2.4 y 3.4 kb), de los cuales el de 3.4 kb es el "pregenoma" de ARN (+) más grande y más largo.

En el citoplasma, el pregenoma es traducido para dar los antígenos del núcleo (*core*) y la polimerasa, para después encapsularse a sí mismo. Ahora el ADN (−) es transcrito dentro de esta partícula por medio de la transcriptasa reversa con la ayuda de la proteína terminal 5'.

Cuando se lleva a cabo la transcripción, el ARN (+) es destruido por la ARNasa H, hasta quedar únicamente un oligorribonucleótido 5' reducido. Este oligo sirve como iniciador ("primer") para el ADN (+) complementario.

Algunos de estos genomas del virus se envían al núcleo para servir como molde para la producción de más virus, sin embargo, otros son empacados dentro de los viriones que llevan el antígeno de superficie (HBsAg) y las proteínas (L, M y S) en el retículo endoplásmico (ER). Finalmente, los viriones salen de la célula por exocitosis.

Semejanzas con los retrovirus

Existen varias características del HBV que los relacionan estrechamente con los virus de la familia Retrovirus, en la cual se incluye el VIH (el virus que causa el sida):

- El HBV usa una transcriptasa reversa para formar ADN a partir de ARN, tal y como lo hacen los retrovirus.
- Las áreas de la polimerasa de ADN y de la ARNasa son similares a las de las transcriptasas reversas.
- El orden y función de los genes *gag*, *pol* y *env* en los retrovirus es el mismo que el de los genes *C*, *P* y *S* de los Hepadnavirus.
- Ambos tienen asociaciones oncógenas: la hepatitis ha sido relacionada con el carcinoma hepatocelular, y el VIH, con los linfomas de las células B.
- Se sabe que el HBV se integra dentro del genoma del huésped en algunos casos, pero no en todos, e infecta crónicamente a los pacientes, por su parte, el VIH siempre se integra.
- La trasmisión es similar en ambos virus, aunque el virus de la hepatitis B es más infectivo.

Enfermedades en los humanos asociadas con la familia Hepadnaviridae

Es sorprendente que los virus con diferencias en ácido nucleico, número de bandas de ácido nucleico y morfología puedan ocasionar enfermedades parecidas.

Cierto número de virus, en otras familias taxonómicas, causan una patología similar al HBV, pero difieren en su estructura viral y genómica; entre estos virus se incluyen los siguientes:

- *Hepatitis A* (familia Picornaviridae).
- *Hepatitis C* (previamente no A, no B, ahora de la familia Flaviviridae).
- *Hepatitis D* (hasta ahora sin clasificar, actúa como virus satélite de ARN de la hepatitis B (familia Hepadnaviridae).
- *Hepatitis E* (familia Caliciviridae).
- *Hepatitis G* (familia Flaviviridae).

Trasmisión

Vía parenteral

En los países desarrollados, con la más alta prevalencia de HBV, la *trasmisión parenteral* es la principal causa de trasmisión del HBV.

El antígeno de superficie, lo mismo que el ADN viral, se acepta que son trasmitidos por medio del contacto de la sangre materna con su niño durante el parto.

Vía posnatal

La trasmisión posnatal se efectúa a través de la leche y de la saliva materna. Aproximadamente 50 % de los niños en países donde el HBV es prevalente la enfermedad puede contraerse a partir de un miembro de la familia que esté arrojando el virus por pequeños rasguños, pequeñas úlceras o saliva.

Vía sexual

En los jóvenes y adultos la copulación es un medio importante de trasmisión viral pero, sobre todo, es mayor en los homosexuales.

Por sangre contaminada

El uso de inyecciones intravenosas por drogadictos, enfermeras, pacientes con un tratamiento de diálisis renal y los que reciben transfusiones se hallan en riesgo de contraer la enfermedad.

Por insectos

El doctor Baruch Blumberg, quien descubrió la primera vacuna para el HBV, investigó la posibilidad de la trasmisión de esta enfermedad por mosquitos que recolectó en Uganda y Etiopía y logró detectar el antígeno HBsAg, tanto en estos insectos como en sus huevecillos.

Por otros estudios se ha demostrado que también las "chinches de cama" de Norteamérica (*bedbug*) llevan el antígeno HBsAg. Este método de trasmisión no ha sido corroborado, pero podría explicar la causa de una infección por HBV en varios pacientes.

Patogénesis e inmunidad

Los Hepadnavirus son específicos de las células hepáticas, es decir, son *hepatotrópicos*. Esta preferencia celular puede ser causada por un gen regulador del HBV, por la etapa de diferenciación celular o por la activación de un gen viral inducido por hormonas. Sin embargo, el HBV también ha sido detectado en el epitelio del ducto biliar, en las células acinares pancreáticas y en los linfocitos B y monocitos.

El antígeno "core", de la hepatitis B, se ha detectado por inmunofluorescencia, tanto en el citoplasma como en el núcleo de células de pacientes con hepatitis aguda y crónica.

Por otra parte, el antígeno de superficie se ha encontrado en el citoplasma de las células y en la sangre, junto con viriones completos, ADN viral y la ADN polimerasa viral. O sea que esta proteína no infecciosa es el principal antígeno presente en portadores crónicos del virus.

Christel Pourcel, del Instituto Pasteur de la Universidad de París, descubrió que la expresión del *gen S* es activado por la presencia de esteroides. Este hallazgo ha servido para entender por qué los hombres que tienen un nivel más alto de esteroides tienen un riesgo más elevado para desarrollar un HBV crónico y un carcinoma hepatocelular.

Prevención

La profilaxia de la infección producida por el virus induce tanto una *inmunidad activa* como *pasiva* y para esta última se administra la inmunoglobulina de la hepatitis B, que le permite al paciente neutralizar tantos virus en el suero como sea posible. Si el virus se reduce significativamente a un nivel bajo, las respuestas de inmunidad activa, incluyendo las de las células T, pueden controlar o prevenir una infección latente y persistente.

Las estrategias de vacunación varían ampliamente de un país a otro. En las naciones en desarrollo la prioridad debe ser detener la trasmisión perinatal por medio de la vacunación de todos los niños desde el nacimiento.

La infección puede prevenirse por vacunación, ya sea con antígeno purificado o recombinante, induciendo la respuesta de los individuos para producir su propio anticuerpo o de sus células T. Sin embargo, 3 a 4 % de los vacunados no producen una respuesta inmune eficiente a la vacuna y no quedan protegidos de la infección.

La falla puede deberse a los adyuvantes presentes en la vacuna y a los polimorfismos genéticos del individuo. Otros factores que influyen son la edad y el peso del paciente, así como el tabaquismo y la incapacidad del sistema inmune.

El personal encargado de la salud de los enfermos, en contacto frecuente con productos sanguíneos, está expuesto a un alto riesgo de contraer el virus. Estos individuos deberán tomar sus precauciones, especialmente cuando manejen sangre, y tienen que estar vacunados.

La trasmisión vía sexual puede disminuirse vigilando a las parejas positivas al virus, vacunando a los portadores y evitando el uso de objetos personales, como el cepillo de dientes, la rasuradora y los utensilios para comer.

Los únicos portadores del virus son los humanos y los chimpancés; por tanto, no se hace necesario aislarlo y eliminarlo en otros reservorios naturales y esto facilita su erradicación. Aunque la vacunación es efectiva, su elevado costo la hace difícil de aplicar a una escala global.

Sintomatología

La infección por el HBV puede ser aguda o crónica. Los individuos con infección aguda se recuperan espontáneamente dentro de unas semanas o

meses. La enfermedad comienza con pérdida del apetito, náuseas, vómito, dolor corporal, fiebre ligera, orina oscura e ictericia progresiva. Se ha notado que la piel irritada es un índice de posible síntoma de hepatitis de todos los tipos de virus.

La infección crónica puede ser asintomática o asociada con una inflamación del hígado (hepatitis crónica), la cual lleva a una cirrosis por un periodo de varios años. Este tipo de infección aumenta de manera alarmante la incidencia de un carcinoma hepatocelular (cáncer de hígado).

Diagnóstico

Las pruebas o análisis para detectar una infección por el HBV pueden hacerse en suero o en sangre, demostrando la presencia de antígenos virales o de anticuerpos, producidos por el huésped. El correcto diagnóstico de la hepatitis B sólo podrá efectuarse por la determinación de estos marcadores virales específicos.

El antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) es el más buscado para demostrar la presencia de una infección. Sin embargo, puede no estar presente al principio de la infección o más tarde cuando el huésped ya lo ha eliminado.

Durante este periodo, los anticuerpos IgM contra la hepatitis B (anti-HBc IgM) pueden ser los únicos que muestren una evidencia serológica de la enfermedad.

Un poco después de la aparición del antígeno HBsAg puede aparecer otro conocido como antígeno Be (*HBeAg*), pero casi siempre su presencia está asociada con índices elevados de replicación viral y de infectividad aumentada.

A los individuos que permanecen positivos al HbsAg, cuando menos por seis meses, se les considera como portadores del HBV.

Recientemente se han desarrollado pruebas de PCR para detectar y medir la cantidad de ácido nucleico viral en muestras clínicas. Estas pruebas sirven para conocer la carga viral y para evaluar el estado de infección del paciente de tal modo que se ajuste el tratamiento.

Prevalencia

En las regiones de baja prevalencia, como en Estados Unidos y Europa Occidental, donde menos de 2 % de la población está crónicamente infectada, el uso indebido de drogas por inyección y las relaciones sexuales sin protección son las principales vías de trasmisión, aunque otros factores también pueden ser importantes (fig. 6.5).

En las zonas de prevalencia moderada, incluidos Europa del Este, Rusia y Japón, donde 2 y 7 % de la población está crónicamente infectada, la enfermedad es frecuente entre gran parte de los niños.

En las zonas de alta prevalencia en regiones como China y el Sudeste de Asia la trasmisión durante el parto es más común, aunque en otras zonas de alta endemicidad, como África, la trasmisión durante la infancia es un factor importante.

La prevalencia de la infección crónica por hepatitis B en las zonas de alta endemicidad es de menos de 8 %.

Los distintos niveles de seroprevalencia del VHB explican por qué el nivel socioeconómico de una región y la vacunación permiten una baja prevalencia. Desde la ampliación de la vacunación, la prevalencia de la hepatitis B se encuentra en fuerte descenso en aquellos países con una política de vacunación.

Patogénesis

El HBV desde un principio interfiere con las funciones del hígado al replicarse en las células hepáticas (hepatocitos). Los viriones (partícula DANE) se unen a las células del huésped por medio del área *preS* del antígeno viral de superficie y enseguida se internan por endocitosis.

Los receptores HBV-preS específicos se expresan principalmente en los hepatocitos; sin embargo, el ADN viral y las proteínas han sido también detectadas en sitios extrahepáticos, lo que sugiere que los receptores celulares para el HBV pueden existir también en células extrahepáticas.

Durante la infección por HBV la respuesta inmune del huésped causa tanto un daño hepatocelular como la eliminación del virus. Sin embargo, la respuesta inmune innata no desempeña un papel significativo en estos procesos, y la respuesta inmune adaptativa, particularmente los linfocitos T citotóxicos, específicos al virus (CTL), contribuyen a la mayor parte del daño hepático asociado con la infección por HBV.

El virus de ADN de la hepatitis B persiste en el cuerpo después de la infección y en alguna gente la enfermedad puede reincidir, aunque esto es raro, la reactivación se ve más a menudo en personas con inmunidad.

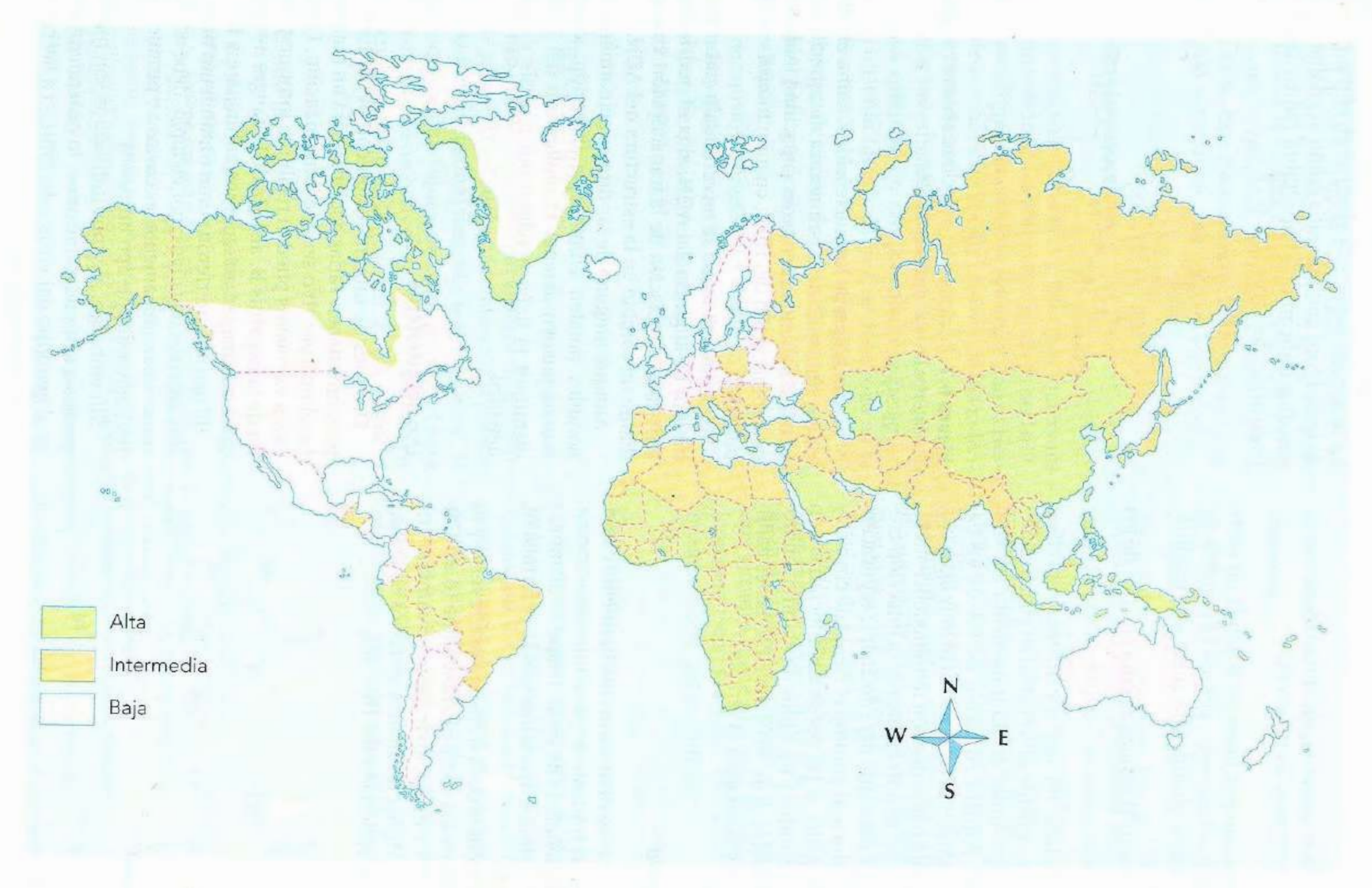


Figura 6.5. Prevalencia del HBV en el mundo en 2005.

Tratamiento

La hepatitis B presenta, en el transcurso de su evolución, diferentes alternativas:

a) La infección por hepatitis B aguda no suele requerir tratamiento, porque la mayoría de los adultos eliminan la infección espontáneamente.
b) La hepatitis B crónica se cura en 10 % de los casos.

Para la primera no hay tratamiento específico más allá del puramente sintomático en cuanto a dieta y reposo. El empleo de un tratamiento antiviral sólo se puede requerir en menos de 1 % de los pacientes, cuya infección tiene un curso muy agresivo, hepatitis fulminante o que son inmunodeficientes.

Por otro lado, el tratamiento de la infección crónica puede ser necesario para detener la replicación del virus y reducir al mínimo el riesgo de cirrosis y cáncer de hígado. A las personas infectadas con niveles persistentes y elevados de alanina aminotransferasa sérica, y de ADN del HBV, se les califica como candidatos para la terapia.

Quimioterapia

Actualmente existen varios medicamentos autorizados para el tratamiento de la infección crónica. El principal beneficio de estas drogas es disminuir las complicaciones asociadas con la enfermedad, no el curarla.

Los inhibidores de la transcriptasa reversa y de la ADN polimerasa como el zidovudine (o azidotimidina, AZT) y el aciclovir, respectivamente, no han mostrado tener resultados efectivos en la inhibición de la replicación del HBV (fig. 6.6).

Figura 6.6. Estructura de la zidovudina (*a*), y del aciclovir (*b*), análogo de la guanosina.

El ganciclovir, en combinación con el foscarnet, ha mostrado ser el más efectivo en el tratamiento de individuos con hepatitis crónica, ya que los resultados indican una importante reducción de la replicación del virus (fig. 6.7).

Figura 6.7. Estructura del ganciclovir, el cual es un análogo sintético de la 2'-deoxy-guanosina.

Los análogos de los nucleósidos, como el penciclovir, que inhiben la polimerasa no específica del virus, sí han mostrado tener capacidad inhibitoria de la replicación del HBV, cuando menos en el laboratorio.

El ácido nalidíxico se ha estudiado como un inhibidor de la girasa del ADN, el cual podría interferir con la iniciación de la transcripción viral mediante un cambio en la estructura del ADN.

Aunque ninguna de las drogas actualmente disponibles pueden eliminar la infección, cuando menos pueden detener la replicación del virus y disminuir el daño hepático por cirrosis y cáncer hepático.

Uso del interferón

Después de una infección con hepatitis B, los pacientes tienen varias opciones para un tratamiento, el más efectivo sería la inmunización. Los que estén expuestos pueden recibir la inmunoglobulina de la hepatitis B, aislada de la sangre de individuos que tengan anticuerpos antihepatitis B.

El uso del interferón como tratamiento tiene varios aspectos negativos; por ejemplo, debe administrarse subcutáneamente, es costoso y produce efectos colaterales de tipo influenza.

Sin embargo, algunos individuos son más propensos a responder que otros, lo cual puede deberse al genotipo del virus infectante, o a las características genéticas del paciente.

Los lactantes nacidos de madres que se sabe tienen hepatitis B pueden ser tratados con anticuerpos en contra de este virus de la hepatitis B, con la inmunoglobulina de hepatitis B o con IgHB. Cuando se administra la vacuna con el plazo de 12 horas de nacimiento, el riesgo de contraer la hepatitis B se reduce 95 %. Este tratamiento permite que una madre pueda amamantar a su hijo con seguridad.

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (HCC) es una manifestación común de los portadores crónicos del HBV. Estos portadores tienen hasta 300 veces mayor riesgo de desarrollar este tipo de cáncer que los individuos no infectados.

Varios investigadores piensan que la hepatitis B es un carcinógeno tan prevalente y peligroso como consumir tabaco. El HCC se desarrolla entre 30 a 50 años después de una infección con el virus. Este tipo de cáncer es causa de muerte a nivel mundial, pero particularmente en África, Asia y sur de China.

El mecanismo a nivel molecular de la oncogénesis por hepatitis B todavía no se conoce, aunque parece que la exposición en gran cantidad a la aflatoxina B1 (AFB1) puede ser un factor importante.

Virus de la hepatitis D

La hepatitis D es causada por el único virus miembro del género D (el cual está totalmente separado de la familia Hepadna) llamado agente satélite, el cual requiere una coinfección por hepatitis B para su trasmisión, e inclusive se le ha encontrado en el interior de este tipo de viriones. Es decir, que el HBV actúa como "ayudante" para el virus de la hepatitis D.

Genoma

El genoma del HBV consiste de un ARN de una sola banda, el cual es circular y aproximadamente de 1678 nucleótidos, es el virus animal más pequeño de todos los conocidos. Este genoma encifra sólo una o dos proteínas, y no tiene una secuencia homóloga con el genoma de la hepatitis B.

Aunque el ARN de una sola banda puede formar un apareamiento con sus propias bases, una vez que forma un círculo que se pliega en forma de un cilindro que parece de doble banda y el genoma puede cifrar a su propia nucleoproteína; sin embargo, la cubierta externa está constituida por el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Es decir, que la hepatitis B provee la cubierta externa necesaria para la hepatitis D.

Varios investigadores están en desacuerdo sobre si en realidad la hepatitis D es causada por un virus, ya que como en el caso de otros patógenos llamados viroides, tiene una sola banda de ARN covalentemente cerrada y con una actividad de tipo ribozima, o sea, autocatalítica.

Coinfección

La coinfección con los virus de la hepatitis B y D es más severa que una infección con sólo el virus de la hepatitis B y en este caso la incidencia de una hepatitis fulminante se hace más posible. La viabilidad de que una infección aguda progrese a una hepatitis crónica o a HCC es la misma en ambos casos.

La infección por hepatitis D es común en Rumania, China y en el Amazonas Occidental.

BIBLIOGRAFÍA

Alter, H. J. y Blumberg, B. S., "Further studies on a 'new' human isoprecipitin system (Australia antigen)", *Blood*, **27(3)**:297-309, 1966.

Alter, M. J., "Epidemiology and prevention of hepatitis B", *Semin. Liver Dis.*, **23(1)**:39-46, 2003.

Barker, L. F., Shulman, N. R., Murray, R. y cols., "Transmission of serum hepatitis, 1970", *JAMA*, **276(10)**:841-4, 1996.

Beck, J. y Nassal, M., "Hepatitis B virus replication", *World J. Gastroenterol.*, **13(1)**:48-64, 2007.

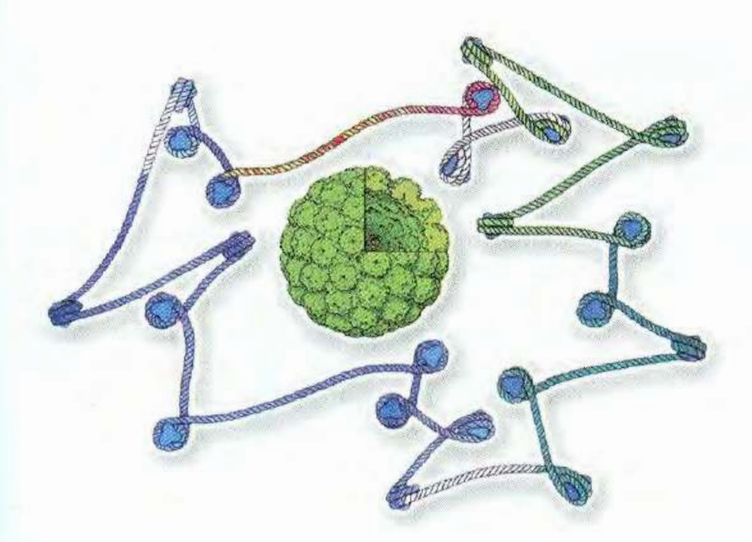
Blumberg, Baruch, "Australia Antigen and the Biology of Hepatitis B", *The Nobel Foundation*, 1997.

———, "Hepatitis B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **94**:7121-25, 1997.

Bonino, F., Chiaberge, E., Maran, E. y Piantino, P., "Serological markers of HBV infectivity", *Ann. Ist. Super. Sanita*, **24(2)**:217-23, 1987.

Bouchard, M. J. y Schneider, R. J., "The enigmatic X gene of hepatitis B virus", *J. Virol.*, **78(23)**:12725-34, 2004.

Bruss, V., "Hepatitis B virus morphogenesis", *World J. Gastroenterol.*, **13(1)**:65-73, 2007.
Chang, M. H., "Hepatitis B virus infection", *Semin. Fetal. Neonatal. Med.*, **12(3)**:160-7, 2007.
Chu, C. M. y Liaw, Y. F., "Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B", *Gastroenterology*, **133(5)**:1458-65, 2007.
Dane, D. S., Cameron, C. H. y Briggs, M., "Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis", *Lancet*, **1(7649)**:695-8, 1970.
Dienstag, J. L., "Hepatitis B Virus Infection", *New England Journal of Medicine*, **359(14)**:1486-1500, 2008.
Galibert, F., Mandart, E., Fitoussi, F. y cols., "Nucleotide sequence of the hepatitis B virus genome (subtype ayw) cloned in E. coli", *Nature*, **281(5733)**:646-50, 1979.
Hollinger, F. B. y Lau, D. T., "Hepatitis B: the pathway to recovery through treatment", *Gastroenterol. Clin. North Am.*, **35(4)**:895-931, 2006.
Howard, C. R., "The biology of hepadnaviruses", *J. Gen. Virol.*, **67(Pt 7)**:1215-35, 1986.
Iannacone, M., Sitia, G., Isogawa, M. y cols., "Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage", *Nature Medicine*, **11(11)**:1167-1169, 2005.
Iannacone, M., Sitia, G., Ruggeri, Z. M. y Guidotti, L. G., "HBV pathogenesis in animal models: recent advances on the role of platelets", *J. Hepatol.*, **46(4)**:719-26, 2007.
Katz, L. H., Fraser, A., Gafter-Gvili, A. y cols., "Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis", *J. Viral Hepát.*, **15(2)**:89-102, 2008.
Kay, A. y Zoulim, F. "Hepatitis B virus genetic variability and evolution", *Virus Res.*, **127(2)**:164-76, 2007.
Kerkar, N., "Hepatitis B in children: complexities in management", *Pediatric transplantation*, **9(5)**:685-91, 2005.
Kramvis, A., Kew, M. y François, G., "Hepatitis B virus genotypes", *Vaccine*, **23(19)**:2409-23, 2005.
Lai, C. L. y Yuen, M. F., "The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points", *Ann. Intern. Med.*, **147(1)**:58-61, 2007.
Lai, K. N., Li, P. K., Lui, S. F. y cols., "Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults", *N. Engl. J. Med.*, **324(21)**:1457-63, 1991.
Locarnini, S., "Molecular virology of hepatitis B virus", *Semin. Liver Dis.*, **24(1)**:3-10, 2004.
Lok, A. S. y McMahon, B. J., "Chronic hepatitis B", *Hepatology*, **45(2)**:507-39, 2007.
Lurman, A., "Eine icterus epidemic", (en alemán), *Berl Klin Woschenschr*, **22**:20-3, 1885.
MacCallum, F. O., "Homologous serum hepatitis", *Lancet*, **2**:691, 1947.
Magnius, L. O. y Norder, H., "Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene", *Intervirology*, **38(1-2)**:24-34, 1995.
Martín-Ancel, A., Casas, M. L. y Bonet, B., "Implications of postvaccination hepatitis B surface antigenemia in the management of exposures to body fluids", *Infect Control Hosp Epidemiol.*, **25(7)**:611-3, 2004.
Oliveri, F., Brunetto, M. R., Actis, G. C. y Bonino, F., "Pathobiology of chronic hepatitis virus infection and hepatocellular carcinoma (HCC)", *The Italian journal of gastroenterology*, **23(8)**:498-502. 1991.
Petersen, N. J., Barrett, D. H., Bond, W. W. y cols., "Hepatitis B surface antigen in saliva, impetiginous lesions, and the environment in two remote Alaskan villages", *Appl. Environ. Microbiol.*, **32(4)**:572-574, 1976.
Pungpapong, S., Kim, W. R. y Poterucha, J. J., "Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians", *Mayo Clin. Proc.*, **82(8)**:967-75, 2007.
Redd, J. T., Baumbach, J., Kohn, W. y cols., "Patient-to-patient transmission of hepatitis B virus associated with oral surgery", *J. Infect. Dis.*, **195(9)**:1311-4, 2007.
Seeger, C., Ganem, D., Varmus, H., "Biochemical and genetic evidence for the Hepatitis B replication strategy", *Science*, **232**:447-84, 1986.
Shapiro, C. N., "Epidemiology of hepatitis B", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **12(5)**:433-7, 1993.
Taylor, J. M., "Hepatitis delta virus", *Virology*, **344(1)**:71-6, 2006.
Tiollais, Pierre y Buendia, Marie-Annick, "Hepatitis B Virus", *Scientific American*, **264(4)**:116-23, 1991.
Vierling, J. M., "The immunology of hepatitis B", *Clin. Liver Dis.*, **11(4)**:727-59, 2007.
Williams, R. "Global challenges in liver disease", *Hepatology*, **44(3)**:521-6, 2006.
Zoulim, F., "New nucleic acid diagnostic tests in viral hepatitis", *Semin. Liver Dis.*, **26(4)**:309-17, 2006.
Zuckerman, A. J., *Hepatitis Viruses*, 4a. ed., en Baron's Medical Microbiology (Baron, S. y cols.) (dir.), Univ. of Texas Medical Branch, 1996.
Zuckerman, J. N., "Vaccination against hepatitis A and B: developments, deployment and delusions", *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **19(5)**:456-9. 2006.



7

Poliomavirus

VIRUS DEL POLIOMA, LEUCOENCEFALOPATÍA PROGRESIVA MULTIFOCAL Y VIRUS SV_{40} DE LOS SIMIOS

Este virus pertenece a la familia *Poliomaviridae*, del género Poliomavirus. Fue en un principio uno de los dos géneros dentro de la familia ya obsoleta Papovaviridae (el otro género es el virus del papiloma, que ahora se le clasifica en su propia familia, *Papillomaviridae*).[1]

Los Poliomavirus infectan a una gran variedad de vertebrados (se conocen hasta 12 miembros). El polioma de los murinos fue aislado por Ludwig Gross en 1953 cuando estudiaba la leucemia en los ratones, la cual producía tumores sólidos en varios sitios del animal.

El segundo miembro de la familia, el virus vacuolante de los simios (SV_{40}) (*Simian Vacuolating Virus*), fue aislado por Sweet y Hilleman en 1960 en células primarias cultivadas de riñón de monos, que se utilizaban para preparar la vacuna oral de Sabin, OPV [Hilleman, M. R., "Discovery of simian virus 40 (SV_{40}) and its relationship to poliomyelitis virus vaccines", *Dev. Biol. Stand.*, **94**:183-190, 1998].

[1] El nombre Papovaviridae se deriva de tres abreviaciones: Pa, para Papillomavirus, Po, para Polyomavirus, y Va, para vacuolating.

Una contribución muy importante en el tema del virus del polioma la realizó Renato Dulbecco, quien recibió el Premio Nobel en 1975 en Fisiología o Medicina junto con Howard Temin y David Baltimore por sus "descubrimientos relacionados con la interacción entre virus tumorales y el material genético de la célula". Al trabajar con el virus del polioma, que causa tumores en los roedores, encontró que dicho virus tiene un ADN circular.

Dulbecco hizo estudios sobre el problema de la reactivación multiplicativa en fagos irradiados con luz ultravioleta y descubrió la "participación limitada" de varios fagos al infectar simultáneamente la misma célula y el "principio del tiempo de exclusión".

Sus experimentos de fotorreactivación de fagos atrajeron la atención de Max Delbruck, quien lo invitó al Instituto Tecnológico de California (Caltech), donde permaneció desde 1947 hasta 1963. Después, estuvo en la Universidad de Glasgow, en Escocia, y finalmente regresó al Instituto Salk, donde fue investigador y director. Actualmente es presidente del Institute of Biomedical Technologies en el CNR (National Council of Research) en Milán, Italia.

También inició estudios acerca del mecanismo por medio del cual los virus animales convierten a

las células infectadas en neoplásicas, fenómeno conocido como "transformación", y estableció que algunas mutantes bloquean este fenómeno y que el proceso es causado por un gen viral. Encontró, además, que el ADN viral queda permanentemente integrado con el ADN de las células transformadas y continúa expresando algunos de sus genes; es decir, que el cáncer es el resultado de una interacción íntima de genes virales y celulares.

Virus del polioma

La familia Poliomaviridae contiene un único género, el virus del *polioma*, que infecta a varios animales. A dicho virus del polioma se le incluye en el grupo I de la Clasificación de Baltimore. El nombre *polioma* se refiere a la capacidad que tiene el virus de producir múltiples (*poli*) tumores (*oma*).

El virus del polioma también se multiplica en las células de algunos roedores como el ratón y la rata; presenta una forma esférica y tiene un peso molecular de 25 000 000. Como todos los virus esféricos, posee una cubierta proteínica constituida en este caso por 72 subunidades (fig. 7.1).

El ADN del virus del polioma es una molécula circular de doble hélice (ADNds) que consiste de aproximadamente 5000 bp con un peso molecular de 3 000 000. Ambas bandas de ADN se utilizan para la transcripción y se producen cinco proteínas: dos que son las T y t, las cuales son proteínas tempranas, y otras tres que son proteínas estructurales tardías, VP1, VP2 y VP3.

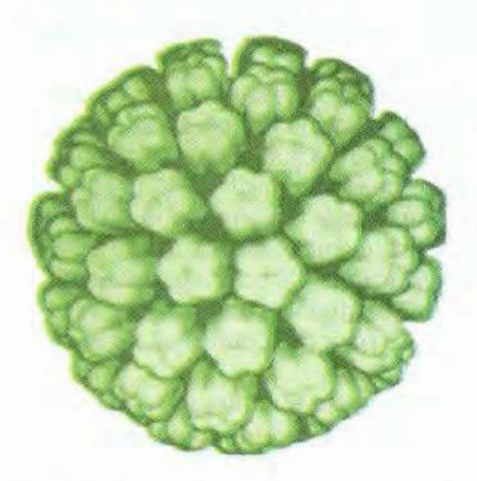


Figura 7.1. Estructura externa del virus del polioma.

Es uno de los virus más sencillos, y una vez dentro de la célula puede multiplicarse en el interior del núcleo, formando un gran número de unidades que finalmente producen la muerte celular por lisis, liberándose una infinidad de partículas virales.

En algunos casos, el virus no se multiplica después de invadir la célula y su permanencia en el interior determina su transformación en cancerosa. En etapas posteriores ya no es posible identificar en la célula maligna ninguna partícula del virus causante de la transformación.

Genoma

En el interior de las partículas el ADN adopta una forma superenrollada (como de ADN de plásmido). Se hallan cuatro histonas celulares asociadas al ADN, que son H2A, H2B, H3 y H4.

La organización genómica del Poliomavirus está diseñada para empacar la máxima información (seis genes) dentro del mínimo espacio (aproximadamente, 5 kbp). Esta paradoja se logra utilizando las dos bandas del ADN genómico, más los genes que se traslapan (fig. 7.2).

Contiene seis genes: tres que encifran las proteínas del cápside: VP1, VP2, VP3 y tres que encifran los antígenos T (*large* T, *small* T y *middle* T).

El origen de la replicación (fig. 7.2) está rodeado de regiones que no "codifican", las cuales controlan la transcripción.

Tanto el SV_{40}, el BKV como el JCV encifran una pequeña proteína (60-70aa) conocida como "agnoproteína", la cual aumenta el ensamble de las partículas virales y su dispersión de una célula a otra.

Cada copia de proteína del cápside viral VP1 tiene un sitio sobre la superficie que forma la unión con el receptor celular por medio del ácido siálico; de aquí que las partículas virales tengan propiedades hemaglutinantes.

Los Poliomavirus también encifran "antígenos T", proteínas que pueden ser detectadas por el suero de animales que tengan tumores inducidos por Poliomavirus.

Potencialmente, los virus del polioma son oncógenos; a menudo persisten como infecciones latentes en el huésped humano sin causarle alguna enfermedad, pero pueden producir tumores en otro huésped de especie diferente o con un deficiente sistema inmunológico.

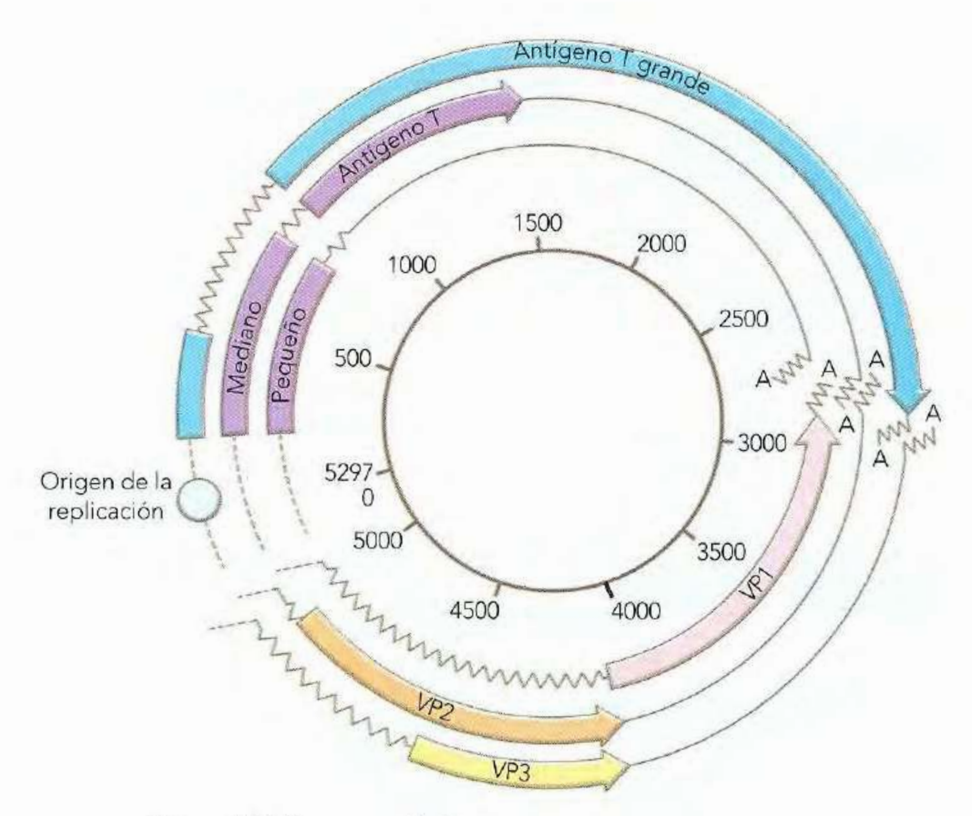


Figura 7.2. Representación del genoma circular del ADN del virus del polioma.

Se conocen dos virus del polioma que causan enfermedad en los humanos:

- El virus JC (JCV).
- El virus BK (BKV).

Un tercer Poliomavirus, el SV_{40}, puede infectar a los humanos, pero no se sabe que les cause alguna enfermedad. Sin embargo, el SV_{40} produce leucemia linfocítica y sarcoma de las células reticuloendoteliales en hámsters, pero no es oncógeno en los monos (simios), que son su huésped natural.

Las dos especies del polioma humano (JCV y BKV) fueron aisladas de pacientes en 1971 y son aparentemente ubícuotas, de acuerdo con los estudios serológicos, infectando a más de 80 % de la población adulta. Ambos virus llevan las iniciales del lugar o del nombre del paciente en los cuales fueron identificados por primera vez.

El polioma JCV (Jamestown Canyon Virus) fue aislado del cerebro de un paciente que tenía la enfermedad de Hodgkin y el polioma BKV fue aislado de la orina de una persona después de cuatro meses de haber recibido un trasplante renal.

El virus JCV infecta al sistema respiratorio, a los riñones o al cerebro,[2] y el BKV produce una infección respiratoria leve y nefritis en pacientes inmunodeficientes con trasplante de riñón.

Recientemente dos nuevos virus se han descubierto, el *Poliomavirus KIV* (Instituto Karolinska) y el *Poliomavirus WUV* (Universidad de Washington), los cuales están estrechamente relacionados entre sí y han sido aislados de las secreciones respiratorias de algunos pacientes. En enero de 2008 se describió una nueva especie: el *Poliomavirus de células de Merkel* (MCV) como el probable agente causal de cáncer de piel.

Replicación

Los Poliomavirus se replican en el núcleo de la célula huésped donde son capaces de utilizar su maquinaria debido a que su estructura genómica es homóloga a la de los mamíferos.

[2] Algunas veces causa leucoencefalopatía fatal en el cerebro de quienes padecen sida.

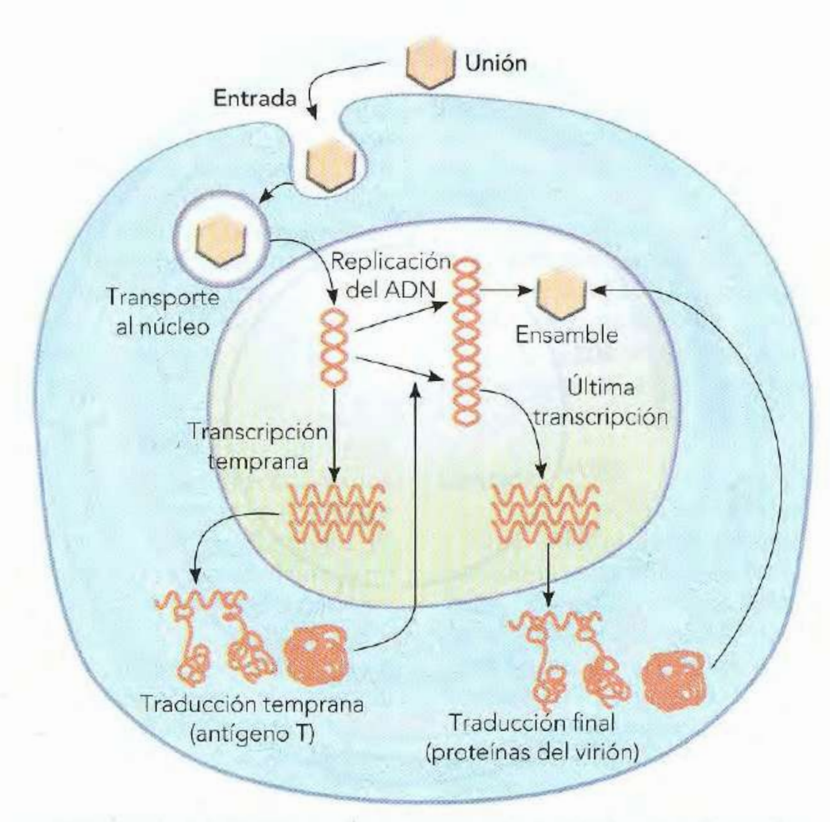


Figura 7.3. Control temporal (temprano contra el tardío) de la expresión genética de los virus de la clase I. (FUENTE: "How do Animal DNA Viruses Get to the Nucleus?", *Ann. Rev. Microbiol.*, **52:**627-686, 1998.)

La replicación viral se lleva a cabo en dos distintas fases: la expresión genética *temprana* y la *tardía*, separadas de la fase de replicación del genoma (fig. 7.3).

Etapas de la replicación

1. Unión al receptor. El receptor del SV_{40} parece ser de la clase de antígeno MHC-1 que contiene ácido siálico, ampliamente distribuido en varias especies de tejidos.

2. Entrada. Los VP2/3 son miristilados (miristilación es la adición cotranslacional de un ácido graso como el ácido mirístico) y se piensa que interactúan con las membranas celulares para facilitar la entrada del virus en la célula. Los viriones son introducidos por endocitosis y transportados al núcleo por intermedio de vacuolas.

3. Descubrimiento. Las partículas virales entran en los poros nucleares y se "desnudan" dentro del núcleo. El resto del ciclo de replicación también se lleva a cabo en este sitio.

4. Expresión de los genes. Dentro del núcleo, el "minicromosoma" viral (un complejo de genoma-histona) se transcribe por la polimerasa II de ARN del huésped, para producir ARNm temprano. Debido a la simplicidad relativa del Poliomavirus, éste depende enteramente de la célula para la transcripción y replicación de su genoma.

La transcripción del promotor de la *región temprana* está autorregulada por la unión del *antígeno T* a la región reguladora del genoma (fig. 7.4).

Las proteínas de la región temprana son los antígenos T. El antígeno T pequeño (*Small T-antigen*) no es esencial para la replicación del virus, más bien en forma indirecta acentúa la transcripción del promotor de la etapa tardía.

Después de la replicación del ADN, la transcripción de los genes de la etapa tardía lleva a cabo la del promotor, con la resultante de una síntesis de las proteínas estructurales: VP1, VP2 y VP3.

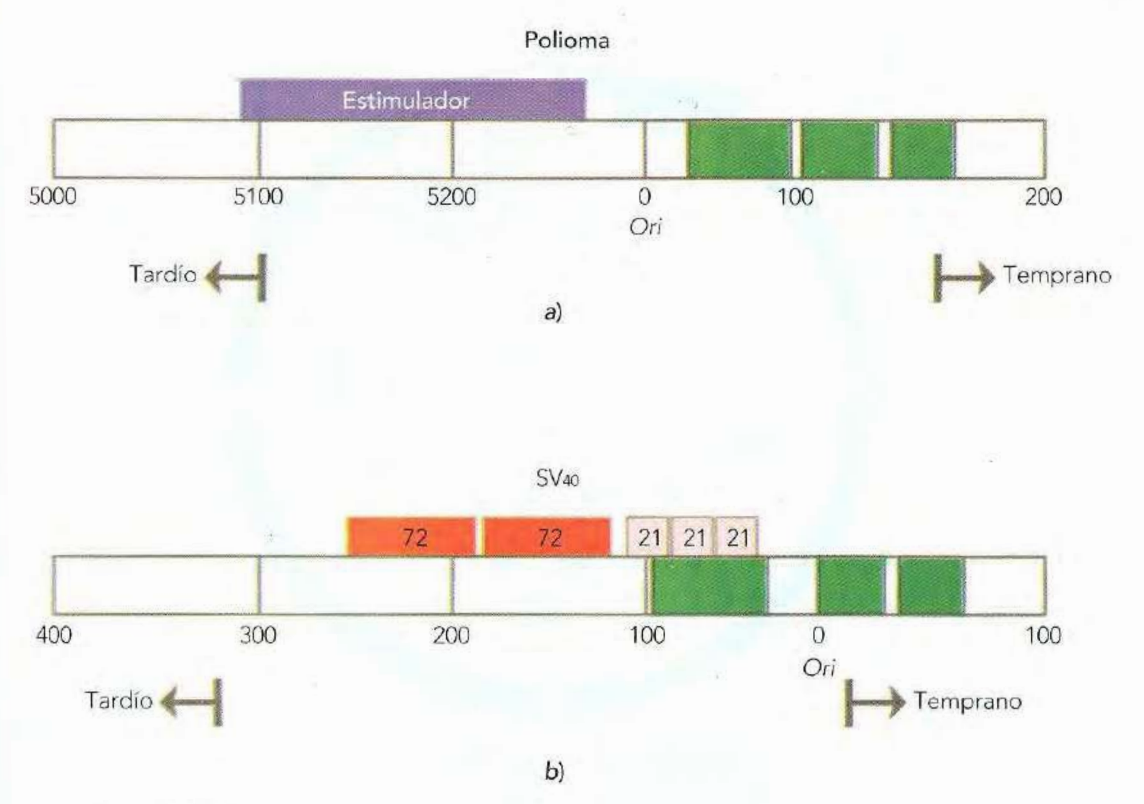


Figura 7.4. Comparación de las regiones tardía y temprana de los genomas de los virus del polioma y el SV_{40}. Con color verde se señalan los sitios de los antígenos T (T-ag); en color rojo (72bp *repeats*) el sitio donde se une el antígeno T grande, que funciona como *switch* (*a* y *b*).

Replicación del genoma

El antígeno T grande tiene una función compleja y se une a varias proteínas celulares:

- A la ADN polimerasa alfa y a la proteína que se une al ADN, ambas involucradas en la replicación.
- A las proteínas supresoras de tumores p53 y p105.

La replicación del ADN de SV_{40} se inicia por la unión del *antígeno T* grande, a la región de "origen" del genoma. La función del antígeno T se halla regulada por la fosforilación, la cual disminuye la capacidad de esta proteína para unirse al origen de SV_{40}.

Como el genoma del SV_{40} es muy pequeño y no tiene la capacidad de encifrar toda la información necesaria para la replicación del ADN, es esencial, por tanto, que la célula huésped entre en la fase S, que es cuando el ADN celular y el genoma viral se replican juntos (fig. 7.5).

Las propiedades del antígeno T del virus JCV para formar tumores resultan, cuando menos en parte, de su capacidad de unirse e inactivar las proteínas reguladoras del ciclo celular, así como al supresor de tumores p53.

O sea que las proteínas supresoras de tumor, unidas al antígeno T, permiten que las células detenidas en la etapa G1 entren en la fase S, promoviendo la replicación del ADN. Por tanto, otra función del antigeno T es la de modificar el ambiente celular para permitir la replicación del genoma viral.

Ensamble

El ensamble se efectúa en el núcleo, y como la estructura del virus es relativamente sencilla, el ensamble y la maduración de la partícula son simultáneos.

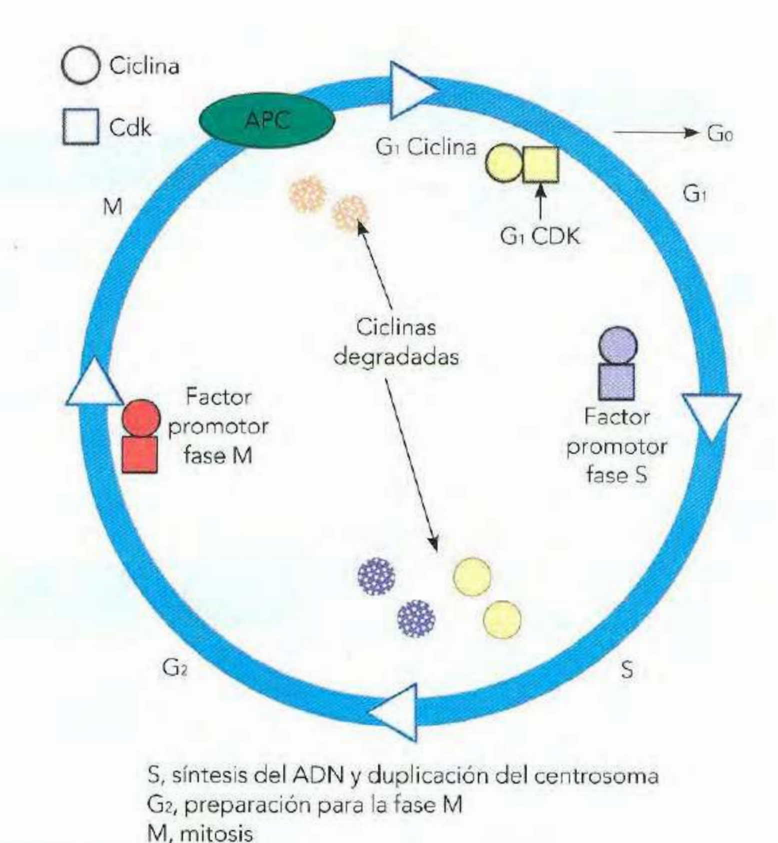


Figura 7.5. El periodo entre la fase M y S se denomina G_1; y entre la fase S y M es G_2. Es decir, el ciclo consiste de: G_1, crecimiento y preparación de los cromosomas para la replicación.

Liberación

Algunas de las partículas virales son exportadas a la superficie celular en vacuolas citoplásmicas. Los virus restantes se liberan cuando la célula se lisa. El ciclo de replicación completo se lleva a cabo en 48 a 72 horas.

Transcripción

La expresión del *gen temprano* es la responsable de la síntesis de proteínas no estructurales, y debido a que los Poliomavirus dependen del huésped para controlar la expresión de ambos genes, el papel de las proteínas no estructurales es el de regular los mecanismos celulares.

La expresión del *gen tardío* sintetiza las proteínas estructurales, responsables de la formación de la partícula viral, y esto se lleva a cabo después de la replicación del genoma.

Epidemiología

Los virus JCV y BKV son ubícuotos en todo el mundo, pero los dos virus circulan en forma independiente. El BKV parece haberse difundido a áreas más remotas que el JCV. Los títulos de anticuerpos persisten toda la vida.

Existen pruebas de que el Poliomavirus linfotrópico de los monos (LPV) se halla relacionado serológicamente con el virus correspondiente en los humanos; sin embargo, el otro Poliomavirus, el SV_{40}, tiene una prevalencia de ±2 %, a un nivel que no sugiere tener un papel en una enfermedad en el hombre.

En relación con los estudios de seroprevalencia, se ha mostrado que aproximadamente 80 % de los adultos a nivel mundial son seropositivos a una infección por JCV y BKV, pero la vasta mayoría no tiene ninguna manifestación clínica (fig. 7.6).

La posible ruta de trasmisión puede ser por medio del agua o alimentos contaminados (los virio-

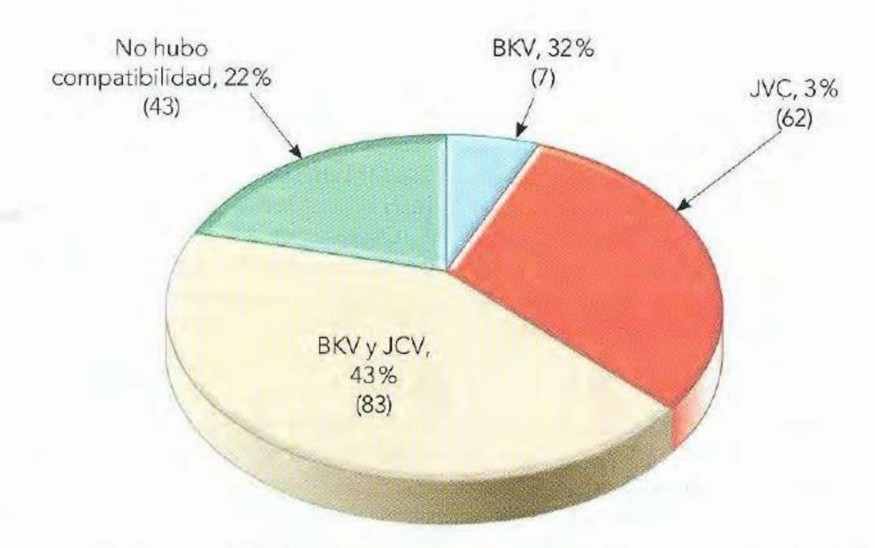


Figura 7.6. Serorreactividad de 195 muestras (las cuales aparecen entre paréntesis) de SV_{40} con las proteínas VP1JCV y VP1BKV. Las muestras exhibieron seroprevalencias coincidentes con BKV (32%) y/o con JCV (43%).

nes BKV son estables en el agua por un periodo de varias semanas), aunque también otra ruta pudiera ser la respiratoria (Jaime M. Kean, Suchitra Rao, Michael Wang y Robert L. Garcea, *Issue of PLoS Pathogens*, marzo, 2009).

La mayoría de la gente se infecta en la niñez y los virus BKV y JCV permanecen latentes en linfocitos, tracto urogenital y cerebro, pero pueden reactivarse y causar enfermedad en los individuos inmunodeficientes. No hay pruebas de que existan reservorios animales para el virus.

Leucoencefalopatía progresiva multifocal (PML)

El JCV puede causar ocasionalmente leucoencefalopatía progresiva multifocal (PML), una enfermedad degenerativa que afecta a las células oligodendrogliales del cerebro.

Comúnmente, la PML evoluciona de manera gradual, con impedimento de la función mental y alterando el habla, la visión y el movimiento. La enfermedad progresa rápidamente y a la larga el paciente queda desahabilitado, demente y ciego, hasta que finalmente entra en coma y muere. En resumen, el virus JCV ha quedado plenamente demostrado estar asociado con la PML.

Lo que no se ha establecido es si la PML es el resultado de una infección primaria con JCV, en una persona con inmunidad alterada, o es una reactivación del virus latente.

El hecho de que la PML sea relativamente poco común en los niños y los jóvenes y se desarrolle a menudo en la gente de la quinta y sexta décadas de la vida sugiere que el virus latente es la causa más probable.

Actualmente no hay un tratamiento efectivo para la PML, lo único que puede hacerse es reducir, de ser posible, el nivel de inmunosupresión en el paciente.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico clínico de la PML puede confirmarse por análisis histológico o por EM de material obtenido por biopsia del cerebro o posmortem. Antes de la biopsia deben examinarse tanto el suero como el líquido cefalorraquídeo (LCR) para anticuerpos contra JCV mediante inmunofluorescencia.

Los métodos empleados para detectar el Poliomavirus en orina son el citológico y el aislamiento del virus. La microscopia electrónica del sedimento urinario, despues de centrifugarlo a 20000 rpm, puede revelar la presencia de partículas de Poliomavirus.

La técnica de inhibición por hemaglutinación (HAI) es la que más se emplea, así como la fijación del complemento (CFT) y ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*).

Tratamiento

Se han probado varias drogas antivirales en vista del invariable resultado fatal de PML, y la única droga que ha tenido un efecto parcial es la *citarabina*. Los informes de ocho laboratorios confirman los resultados de estos casos mediante el tratamiento con esta droga. Se observó una mejoría de largo término en cuatro pacientes, pero en los otros cuatro individuos no se obtuvo ninguna mejoría.

VIRUS SV40 DE LOS SIMIOS

El virus del polioma SV40, en los primates, fue descubierto en 1960 como un virus pasajero en cultivos celulares de monos Rhesus. La vacuna para el virus de la polio, producida en células de riñón, estuvo contaminada por SV40, ya que fue ineficientemente inactivada con formol y se administró sin darse cuenta a varios millones de personas (SV40 es una abreviación de *S*imian *V*acuolating *V*irus 40).

El virus SV40 es una partícula esférica de 450 Å de diámetro que se multiplica normalmente en los simios y es uno de los virus de ADN más pequeños que se conocen, con un peso molecular de alrededor de 8 000 000.

En la parte externa contiene una cubierta proteínica formada por 72 subunidades idénticas y cada una de éstas, a su vez, está constituida por cinco o seis moléculas de proteína más pequeñas, o sea que, en total, la cubierta consiste de 420 cadenas polipeptídicas.

La mayoría de esas cadenas polipeptídicas tienen un peso molecular de 47 000 (VP1), pero se hallan, además, otras de menor peso, aproximadamente de 34 000 (VP2) (fig. 7.7).

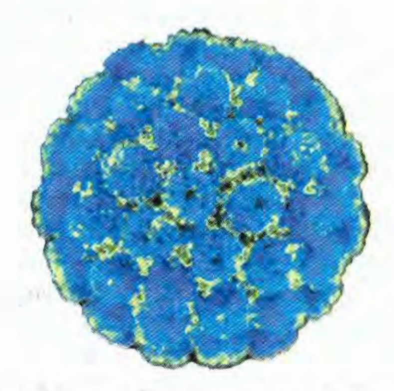


Figura 7.7. Estructura icosaédrica del virus SV40.

El virus 40 de los simios es un Poliomavirus que se halla tanto en los monos como en los humanos. Tal y como en el caso de otros Poliomavirus, el SV40 es un virus de ADN con el potencial de causar tumores, pero a menudo persiste como una infección latente.

Consiste de un virión icosaédrico no envuelto con un genoma circular de ADNds de 5 kb. El virión se adhiere a los receptores de la superficie celular del huésped, al MHC (*major histocompatibility complex*) clase 1. Las proteínas MHC actúan como "partes de señal" (*signposts*), que sirven para dar una alerta al sistema inmune si se presenta un material extraño en el interior de la célula. La penetración dentro de la célula se realiza a través de una vesícula (*caveolas*) que contiene proteínas (conocidas como *caveolinas*) que se expresan ampliamente en los pequeños vasos del sistema nervioso del cerebro, en las células endoteliales (fig. 7.8).

Una vez que el virus entra en el núcleo celular, la ARN polimerasa II actúa promoviendo la expresión del gen temprano y como resultado de un ARNm que se separa en dos segmentos, dando lugar a los antígenos *T pequeño* y *T grande*.

El antígeno T grande tiene dos funciones: 5 % va a la membrana plasmática y 95 % regresa al núcleo. Una vez dentro del núcleo, el antígeno T grande se une a tres sitios del ADN viral, que son los sitios I, II y III. La unión a los sitios I y II autorregula la síntesis del ARN temprano y en el sitio I inicia la replicación del ADN. Cabe hacer mención que tanto el virus del polioma como el SV40 son dos virus idénticos tanto en su apariencia como en su estructura.

Tomando en cuenta que el ADN del virus SV40 consiste solamente de 4800 nucleótidos, se puede calcular que el número de aminoácidos que codifica será del orden de 1600. Por tanto, aceptando pesos moleculares de 47 000 y de 34 000 para las proteínas que forman parte de las partículas virales y que son codificadas por el ADN del virus, se obtiene el dato de que 45 % del genoma total se usa para especificar proteínas estructurales, y el resto, para las proteínas relacionadas con la multiplicación del virus.

El virus permanece dormido y asintomático en monos Rhesus, pero se le ha encontrado en poblaciones de macacos en la vida silvestre, donde raramente les causa enfermedad.

Sin embargo, en los monos que son inmunodeficientes, la infección por SV40 actúa mucho como los Poliomavirus JC y BK, produciéndoles la enfer-

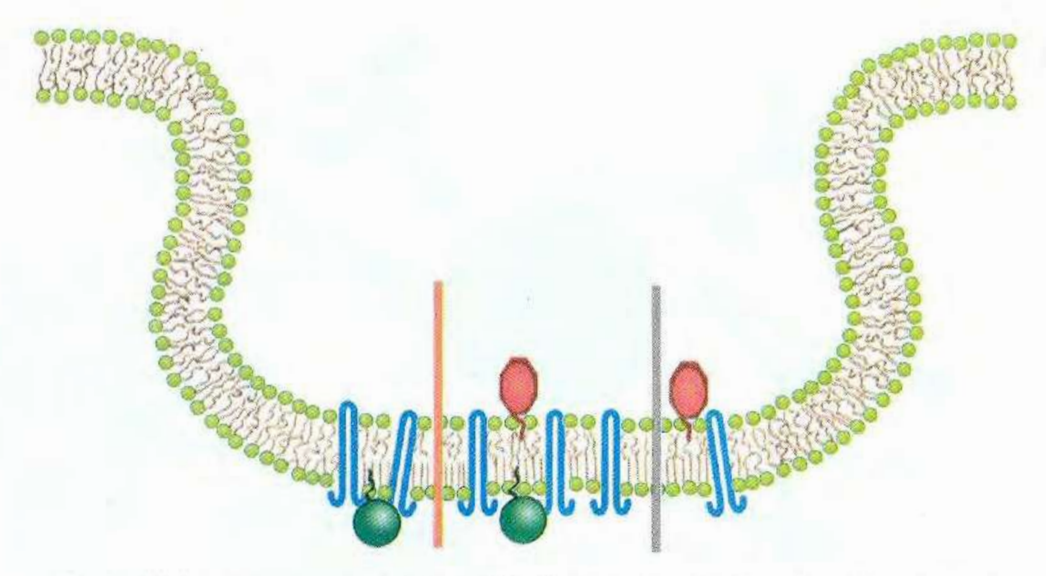


Figura 7.8. Las *caveolas* son "balsas" especializadas que realizan funciones de señalamiento. Las *caveolinas* son proteínas transmembranales (en color azul). Los "rubíes" representan los receptores de las glucosas fosfato isomerasas (GPI). Las esferas (en color verde) son proteínas con ácido palmítico.

medad del riñón y a veces un padecimiento desmielinizante parecido a la PML.

En otras especies, particularmente en hámsters, el SV_{40} causa una variedad de tumores, generalmente sarcomas, y en las ratas, experimentalmente se ha establecido como modelo la producción de tumores por el antígeno T grande de SV_{40}.

Genoma

El genoma viral completo fue secuenciado por Walter Fiers y sus colaboradores en la Universidad de Ghent (Bélgica) en 1978. El genoma del ADN se divide funcionalmente en tres regiones:

- Temprana. Encifra proteínas no estructurales.
- Tardía. Encifra proteínas estructurales presentes en la partícula viral.
- Reguladora. Contiene promotores transcripcionales y potenciadores, además del origen de la replicación del ADN.

El virus de los simios SV_{40} es un ejemplo de cómo un virus simple puede realizar una tarea tan letal. Este virus entra y secuestra la maquinaria para la síntesis, forzándola a crear nuevos virus y lo hace con poca maquinaria propia (fig. 7.9).

El minicromosoma tiene una región reguladora (en amarillo y rojo) que controla el ciclo entero del virus. También encifra varias otras proteínas: el antígeno T (y una versión llamada antígeno t) y tres proteínas del cápside, VP1, VP2 y VP3. Unidas a la molécula de ADN en los nucleosomas se hallan cinco histonas del hospedero, que son las denominadas H1, H2a, H2b, H3 y H4.

El espacio es tan limitado en este genoma que las proteínas del cápside tienen que ser encifradas con marcos de lectura que se traslapan, de tal modo que la porción terminal del gen para una proteína encifra también la parte del comienzo de la proteína siguiente (fig. 7.10).

El SV_{40} de los simios se replica en los riñones de los monos sin causarles alguna enfermedad, pero en cambio causa sarcomas en los hámsters. Se desconoce si este virus puede provocar padecimientos en los humanos, lo cual causa preocupación, puesto que pudo haberse introducido en la población en general en la década de 1950, por medio de la vacuna de la polio contaminada.

Existe un poliomavirus de las aves, a veces referido como virus de la enfermedad "Budgerigar" (BFD) el cual es la causa común de la muerte de aves enjauladas, entre las que se encuentran las Psittaciformes (pericos o cotorras), las Passeriformes (canarios) y las gallináceas (pollos y guajolotes).

Figura 7.9. Representación simplificada del genoma del ADN circular de SV_{40}, el cual se halla en la célula infectada como un "minicromosoma" formando un manojo de nucleosomas.

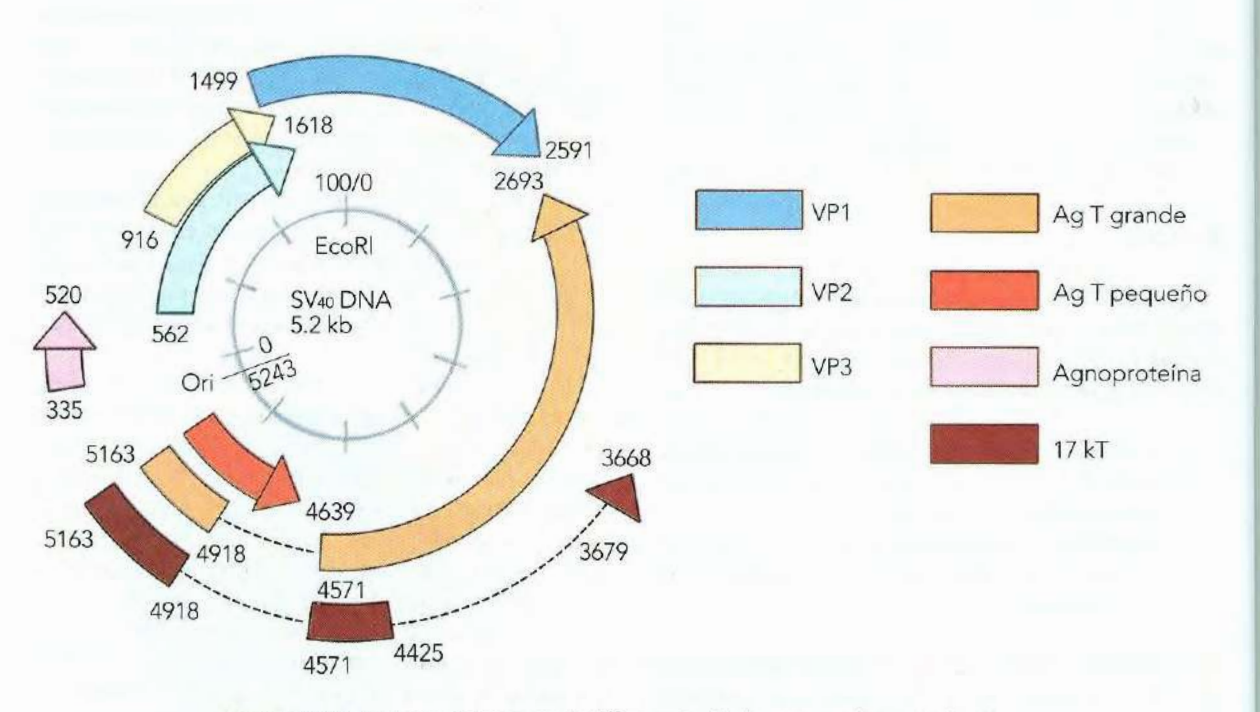


Figura 7.10. El mapa del genoma de SV_{40} consta de dos grupos de genes: los expresados en la etapa temprana, que son los antígenos T pequeño y grande, además de la proteína 17 kT y los expresados en la etapa tardía VP1,VP2 y VP3.

El término *Budgerigar* procede de un ave pequeña única de Australia del género *Melopsittacus undulatus* de la familia de los pericos (Psittacidae, orden de los Psittaciformes) que en el ambiente silvestre tienen un color verde brillante, cola azul y trazos amarillos (fig. 7.11).



Figura 7.11. Budgerigar (hembra). Esta ave se halla distribuida por todas las regiones desérticas de Australia. La especie ha sobrevivido durante los últimos 5 millones de años a las condiciones extremas del interior de ese continente.

Los mecanismos moleculares, por medio de los cuales se reproducen los virus y alteran la función celular, eran desconocidos hasta que la investigación del SV_{40} aumentó la comprensión de la expresión del gen y la regulación del crecimiento celular.

Hipótesis sobre si el SV_{40} puede causar cáncer

La hipótesis sobre si el SV_{40} pueda ser causa de cáncer en los humanos ha sido controversial. Como resultado de estas incertidumbres, la opinión permanece dividida; algunos arguyen que esta hipótesis no está apoyada por hechos y otros opinan que estos cánceres sí están relacionados con el SV_{40}.

Sin embargo, en 2004 el National Cancer Institute de Estados Unidos anunció que aunque el SV_{40} causa cáncer en algunos modelos animales, "las pruebas sustanciales epidemiológicas que se han acumulado indican que el SV_{40} no causa cáncer en humanos".

Contaminación de la vacuna de la polio por SV_{40}

Un poco después del descubrimiento del SV_{40} se identificó la presencia de este virus en la forma inyectable de la vacuna de la polio, producida entre 1955 y 1961. Se piensa que se debió a que las células de riñón de monos infectados fueron utilizadas para amplificar el virus de la vacuna durante su producción.

Tanto la vacuna de Sabin (oral, con virus activos) como la de Salk (inyectable, virus inactivos) estuvieron afectadas, ya que la técnica empleada para inactivar el virus de la polio en la vacuna de Salk por medio de formaldehído realmente no inactivó al SV_{40}.

En esa época era difícil detectar pequeñas cantidades de virus hasta que llegó el método de PCR; desde entonces, las muestras de vacunas almacenadas que fueron producidas en 1962 han dado resultados negativos para SV_{40}. Sin embargo, sobre quienes recibieron la vacuna antes de 1962, procedente de los lotes de vacuna potencialmente contaminada, no hay forma de saber si quedaron expuestos al virus, pues no existen muestras guardadas de esa época.

BIBLIOGRAFÍA

Allander, T., Andreasson, K., Gupta, S. y cols., "Identification of a third human polyomavirus", *J. Virol.*, **81(8)**:4130-6, 2007.

Arthur, R. R., Shah, K. V., Charache, P. y cols., "BK and JC virus infections in recipients of bone marrow transplants", *J. Infect. Dis.*, **158(3)**:563-569, 1988.

Barbanti-Brodano, G., Sabbioni, S., Martini, F. y cols., "Simian virus 40 infection in humans and association with human diseases: results and hypotheses", *Virology*, **318(1)**:1-9, 2004.

Coleman, D. V., MacKenzie, E. F., Gardner, S. D. y cols., "Human polyomavirus (BK) infection and ureteric stenosis in renal allograft recipients", *J. Clin. Pathol.* **31(4)**:338-347, 1978.

Demeter, L. M., "JC, BK, and other polyomaviruses; progressive multifocal leukoencephalopathy", Mandell, G. L., Bennett, J. E. y Dolin, R. (dirs.), *Principles and Practice of Infectious Disease*, London: Churchill Livingstone, 1400-1406,1995.

Eibl, R. H., Kleihues, P., Jat, P. S. y Wiestler, O. D. "A model for primitive neuroectodermal tumors in transgenic neural transplants harboring the SV40 large T antigen", *Am. J. Pathol.*, **144(3)**:556-64, 1994.

Eric, A., Engels, Hormuzd, A., Katki, Nete, M. y cols., "Cancer Incidence in Denmark Following Exposure to Poliovirus Vaccine Contaminated With *Simian Virus 40*", *Journal of the National Cancer Institute*, **95(7)**:532-539, 2003.

Fiers, W. y cols., "Complete nucleotide-sequence of SV40 DNA", *Nature*, **273**: 113-120, 1978.

Gardner, S. D., MacKenzie, E. F., Smith, C. y cols., "Prospective study of the human polyomaviruses BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients", *J. Clin. Pathol.*, **37(5)**:578-586, 1984.

Kroczynska, B., Cutrone, R., Bocchetta, M. y cols., "Crocidolite asbestos and SV40 are cocarcinogens in human mesothelial cells and in causing mesothelioma in hamsters", *PNAS*, **103(38)**:14128-33, 2006.

Lowe, D. B., Shearer, M. H., Jumper, C. A. y Kennedy, R. C., "SV40 association with human malignancies and mechanisms of tumor immunity by large tumor antigen", *Cell. Mol. Life Sci.*, **64(7-8)**:803-14, 2007.

Martini, F., Corallini, A., Balatti, V. y cols., "Simian virus 40 in humans", *Infect. Agents Cancer*, **2:13**, 2007.

Moens, U., Van Ghelue, M. y Johannessen, M., "Oncogenic potentials of the human polyomavirus regulatory proteins", *Cell. Mol. Life Sci.*, **64(13)**:1656-78, 2007.

Pappo, O., Demetris, A. J., Raikow, R. B. y cols., "Human polyoma virus infection of renal allografts: histopathological diagnosis, clinical significance, and literature review", *Mod. Pathol*, **9(2)**:105-109, 1996.

Pershouse, M., Heivly, S. y Girtsman, T., "The role of SV40 in malignant mesothelioma and other human malignancies", *Inhal. Toxicol.*, **18(12)**:995-1000, 2006.

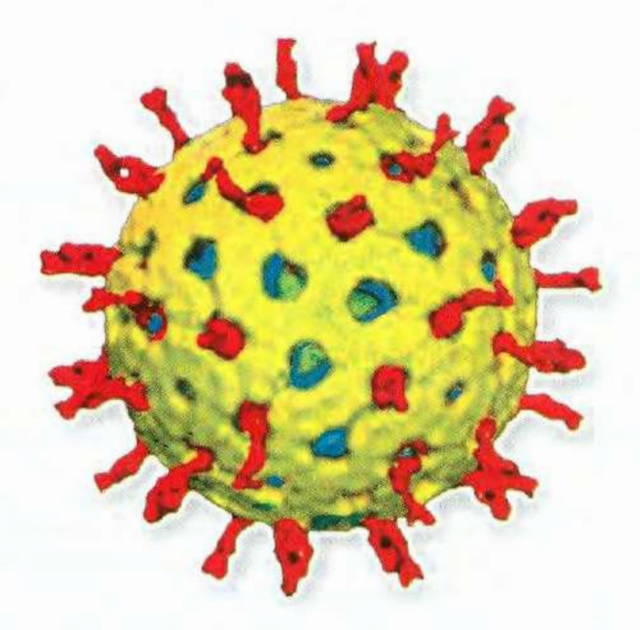
Poulin, D. L. y DeCaprio, J. A., "Is there a role for SV40 in human cancer?", *J. Clin. Oncol.*, **24(26)**:4356-65, 2006.

Randhawa, P. S., Finkelstein, S., Scantlebury, V. y cols., "Human polyoma virus interstitial nephritis in the allograft kidney", *Transplantation*, **67**:103-109, 1999.

Shah, K. V., "SV40 and human cancer: a review of recent data", *Int. J. Cancer*, **120(2)**:215-23, 2007.

III

Virus de ARN



8

Rotavirus

ROTAVIRUS, ORBIVIRUS, ORTHORREOVIRUS Y COLTIVIRUS

Rotavirus

El desarrollo de una nueva familia, la *Reoviridae*, se constituyó como tal hasta muy recientemente. Esto comenzó cuando en 1959 Albert Sabin sugirió que los virus, los cuales habían sido clasificados como ecovirus, se debían colocar aparte. En esos tiempos no se sabía que fueran causa de alguna enfermedad en los humanos y que infectaran a las células gastrointestinales y respiratorias.

Los virus que se hallan en la familia Reoviridae cubren casi todo el amplio espectro de la infección viral, de mamíferos, aves, peces, plantas e insectos.

El nombre "REO" es un acrónimo que significa Respiratory Enteric Orphan[1] y se debe a que los primeros dos aspectos del nombre en inglés son el resultado de investigación con los primeros Reovirus conocidos, los cuales fueron aislados tanto del tracto respiratorio como del entérico.

[1]Respecto del término *orphan* resulta en un misnómero (nombre equivocado), que se refiere al hecho de que estos Reovirus no parecían estar asociados con ninguna enfermedad en humanos y, si no estaban ligados a algún síndrome, resultaban "huérfanos".

Clasificación y taxonomía

La familia Reoviridae comprende nueve géneros. Sin embargo, únicamente cuatro de ellos contienen virus que se sabe infectan a los humanos. Esos géneros son los siguientes:

- Rotavirus. Se llaman así por tener la apariencia de una rueda (*rota* en latín significa rueda): 11 segmentos, con un total de 18 kilobases.
- Orbivirus. Los capsómeros que forman el cápside interno tienen forma de anillo (*orbi* en latín significa anillo): 10 segmentos, con un total de 24 kilobases.
- Orthorreovirus.
- Coltivirus. Tienen 12 segmentos, con un total de 27 kilobases.

Los Rotavirus fueron aislados primero por Stanley, Dorman y Ponsford en 1951 a partir de un infante con diarrea. En esa época no se sabía con exactitud qué virus era, y no fue sino hasta 1973 cuando se descubrió el Rotavirus como agente infeccioso, a partir de una biopsia de un niño con gastroenteritis.

Los *Orbivirus* fueron clasificados con los *Reovirus* con base en que comparten un genoma característico de ARN de doble banda segmentado.

Virión

El cápside reoviral es también único entre las familias de los virus de humanos. La partícula es desnuda (sin envoltura) y esférica. El cápside tiene forma icosaédrica. Sin embargo, lo que distingue al virión de los Reovirus, son las tres capas del cápside: dos concéntricas icosaédricas y en el centro del virión un núcleo interno también icosaédrico.

Los Rotavirus miden aproximadamente 70 nm de diámetro, y los Orthorreovirus y Coltivirus, 80 nm.

Los Reovirus forman cuerpos de inclusión con efecto citopático y están equipados con las enzimas necesarias para transcribir la doble banda de ARN. La liberación del virus desde la célula es por medio de la lisis celular.

Debido a su genoma segmentado, los Reovirus son capaces de sufrir un "rearreglo y cambio genético" durante sus múltiples infecciones; sin embargo, no hay pruebas de que esto suceda, excepto en condiciones de cultivo en el laboratorio.

Genoma

Una de las características que definen a la familia Reoviridae es el genoma, que consiste de una doble banda de ARN, lo cual lo hace distinto a cualquier otro tipo de virus de ARN. Este genoma es lineal y segmentado y el número de segmentos depende del género particular del virus.

La replicación se efectúa en el citoplasma, lo cual es común para los virus de ARN. Sin embargo, lo que sí es inusual para el caso de los virus de la familia Reoviridae es que la replicación sucede dentro de la partícula del virión cuando está casi intacto.

En la mayoría de otras familias virales el virión se desensambla y desnuda totalmente antes de replicarse, pero en los Reovirus los transcritos de ARNm producidos son de una sola pieza, protegidos en el extremo 5' y no poliadenilados.

Enfermedades

Tipos de Rotavirus

En la familia Reoviridae se han identificado siete especies de Rotavirus, designadas como *A, B, C, D, E, F* y *G*, tres de ellos; los *A, B* y *C*, infectan a los humanos, pero principalmente por el tipo *A*, que es el grupo más común y el más difundido, causando 90 % de las infecciones. Todas las especies de estos virus atacan a algunos animales.

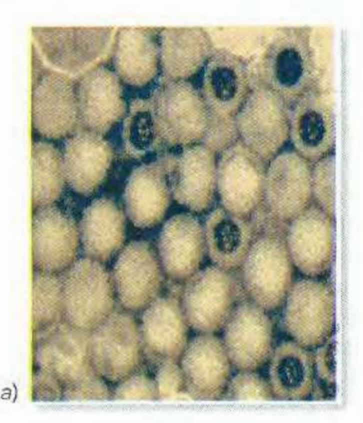
Dentro del tipo *A* hay variaciones, llamadas serotipos. Al igual que con el virus de la gripe o influenza, se usa un sistema doble de clasificación, basado en dos tipos de proteínas del cápside:

- La glucoproteína VP-7, que define al tipo *G*.
- La proteína sensible a proteasas VP-4, que define al tipo *P*.

Los serotipos G tienen una nomenclatura con un número para el serotipo G y un número para el genotipo G. El tipo P se define con un número para el serotipo P y un número entre corchetes, para el genotipo P.

Estructura

Los Rotavirus tienen una apariencia característica parecida a una rueda, cuando se observa en el microscopio electrónico (fig. 8.1).

a) 

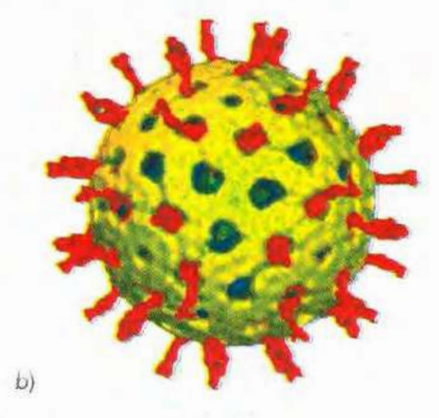
b) 

Figura 8.1. Rotavirus: micrografía electrónica (*a*) y representación (*b*).

Los Rotavirus no son envueltos (desnudos) y en su cápside se observan tres capas: la externa, la media y la interna.

El genoma está compuesto de 11 segmentos de ARN de doble hélice, que codifican seis proteínas estructurales y seis no estructurales. El virus es estable en el ambiente natural. Pueden llegar a medir 76.5 nm de diámetro.

Proteínas

El virión está formado por seis proteínas estructurales (VP), que se denominan VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 y VP7. Aparte de las proteínas estructurales, hay seis más no estructurales (NSP), producidas únicamente en las células infectadas. Se denominan NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 y NSP6 (fig. 8.2).

Por lo menos seis de las 12 proteínas codificadas por el genoma viral se asocian al ARN, pero su función en el Rotavirus no está bien comprendida; se cree que están implicadas en la síntesis y empaquetamiento del ARN, transporte del ARNm hacia la zona de replicación del genoma y en la traducción del ARNm y regulación de la expresión génica.

Proteínas estructurales

VP1. Se sitúa en el núcleo del virus y es una ARN polimerasa. En una célula infectada produce los transcritos de ARNm para sintetizar las proteínas virales y duplicar el genoma para producir nuevas partículas de virus.

VP2. Forma parte de la capa más interna del virión y va unida al genoma de ARN.

VP3. También forma parte de la capa interna del virión y es una enzima llamada guanilil-transferasa. Es una enzima que produce la gorra ("cap") en 5' del ARN (*capping enzyme*), durante la modificación postranscripcional del ARNm. Esta cubierta estabiliza el extremo 5' del mensajero e impide que sea atacado por nucleasas, enzimas que degradan ácidos nucleicos.

VP4. Está situada en la parte externa del virión y forma una protuberancia, que es capaz de unirse a los receptores celulares de la célula para entrar en su interior. La VP4 debe ser modificada por una proteasa intestinal, para dar lugar a VP5 y VP8, antes de que la partícula vírica sea infecciosa. La estructura de la VP4 determina la virulencia del virus y que sea de tipo P.

VP6. Es la proteína principal del cápside. Es altamente antigénica y puede usarse para determinar la especie del Rotavirus. Se usa en los ensayos clínicos para determinar la existencia de infección por Rotavirus A.

VP7. Es una glucoproteína que forma parte de la capa externa del virión. Aparte de sus funciones estructurales, determina el tipo G de la cadena y junto con la VP4, está implicada en la respuesta inmunitaria al virus.

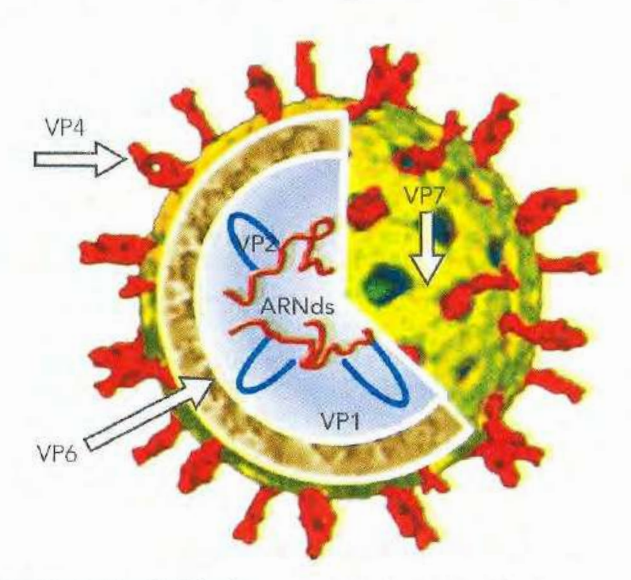


Figura 8.2. Diagrama simplificado que muestra la distribución de algunas de las proteínas estructurales del Rotavirus (VP1, VP2, VP4, VP6 y VP7).

Proteínas no estructurales

NSP1. Es transcrita por el gen 5 y es una proteína no estructural de unión a ARN.

NSP2. Es una proteína de unión a ARN, que se acumula en inclusiones citoplasmáticas (viroplasma) y es necesaria en la replicación del genoma.

NSP3. Está unida a ARNm en las células infectadas y es la responsable de la finalización de la síntesis proteínica celular.

NSP4. Es una enterotoxina viral que induce diarrea y fue la primera enterotoxina viral que se descubrió.

NSP5. Está codificada por el segmento 11 del genoma viral del Rotavirus A, y en las células infectadas se acumula en el viroplasma.

NSP6. Es una proteína de unión al ácido nucleico y es codificada por el gen 11, en un marco abierto de lectura desfasado.

En el cuadro 8.1 se mencionan los genes,y proteínas del Rotavirus.

Replicación

Los Rotavirus se replican principalmente en el intestino e infectan los enterocitos de las vellosidades del intestino delgado. La envoltura triple viral los protege del pH ácido del estómago y de las enzimas digestivas.

El virus entra en las células por endocitosis vía un receptor, y forma una vesícula llamada endosoma.

Cuadro 8.1. Genes y proteínas del Rotavirus.

Segmento del ARN (gen)	*Tamaño (pares de bases)*	*Proteína*	*Peso molecular (en kDa)*	*Localización*	*Función*
1	3302	VP1	125	Vértices del núcleo	ARN polimerasa, ARN dependiente
2	2690	VP2	102	Forma la capa interna del núcleo	Estimula la ARN replicasa viral
3	2591	VP3	88	Vértices del núcleo	Enzima guanilil-transferasa de ARNm
4	2362	VP4	87	Protuberancias superficiales	Virulencia
5	1611	NSP1	59	No estructural	No es esencial en el crecimiento del virus
6	1356	VP6	45	Cápside interna	Estructural y antígeno específico de cada especie
7	1104	NSP3	37	No estructural	Aumenta la actividad del ARNm viral y finaliza la síntesis de proteínas celulares
8	1059	NSP2	35	No estructural	NTPasa involucrada en el empaquetamiento de ARN
9	1062	VP7 VP7	38 34	Superficie	Estructural y neutralizadora de antígenos
10	751	NSP4	20	No estructural	Enterotoxina
11	667	NSP5 NSP6	22	No estructural	Moduladora de la unión del ARNsc y ARNdc

La ARN polimerasa viral, dependiente del ARN, forma los transcritos de ARNm de doble banda del genoma viral. Y como permanece en el núcleo, el ARN viral evade la respuesta inmune que es innata del llamado ARN de interferencia, que se dispara con la presencia del ARN de doble banda.

Durante la infección el Rotavirus produce ARNm tanto para la biosíntesis de proteínas como para la replicación de los genes. La mayoría de las proteínas se acumulan en el viroplasma, donde el ARN es replicado y ensamblado. La progenie del virus es liberada por lisis celular.

Infecciones

Los Rotavirus provocan vómito y diarrea severa, causando miles de hospitalizaciones y la muerte de infantes cada año en países en vías de desarrollo. El periodo de incubación por Rotavirus es de uno a tres días y el paciente es infeccioso durante este periodo.

La diarrea dura de cuatro a cinco días y si el paciente no está bien nutrido, sufre una severa deshidratación que lo puede llevar a la muerte. Estos Rotavirus son la causa más frecuente de gastroenteritis infantil en el mundo. Virtualmente todos los niños menores de cinco años han sido infectados por algún Rotavirus.

Los virus se trasmiten por vía oral, infectando células del intestino delgado y produciendo una enterotoxina (proteína no estructural NSP4), que provoca gastroenteritis que puede llevar a una diarrea e incluso a la deshidratación.

Aunque fueron descubiertos en 1973 y son responsables de más de 50 % de los ingresos de niños a hospitales con diarrea severa, siguen siendo subestimados por la comunidad médica, sobre todo en los países en vías de desarrollo. Aparte de infectar a los humanos, también infectan a algunos animales y son patógenos para el ganado. Los Rotavirus son extremadamente ubícuotos, se hallan en todo el mundo, en casi cualquier país.

Existe cierta estacionalidad en la infección, sobre todo a un máximo en el invierno en las zonas templadas. A pesar de que el virus es trasmitido por vía *fecal-oral*, su estacionalidad y los registros de pacientes con síntomas respiratorios abren la posibilidad de que los Rotavirus podrían ser trasmitidos también por una ruta por aerosoles.

La dosis infectante se presume que es de 10-100 partículas virales infecciosas, ya que una persona con Rotavirus frecuentemente excreta una gran cantidad de partículas virales: en el orden de 10^8-10^{10} partículas infecciosas/ml de heces.

La vía de contagio se da a través del contacto con las manos, objetos o utensilios contaminados. La inmunidad se produce después de la primera infección, de tal modo que las infecciones posteriores tienden a ser menos severas que la infección original.

La mejor manera de prevenir es la higiene de utensilios y lavarse las manos adecuadamente después de salir del baño, el manejo de los pañales también debe ser cuidadoso, para no propiciar un contagio posterior.

Usualmente, el desarrollo de la infección se resuelve de manera espontánea. La deshidratación debida a la diarrea es una de las mayores complicaciones. El uso de electrólitos es aconsejable, mediante consulta previa con el médico.

Prevención y vacunas

Debido a que la mayoría de las infecciones por Reovirus son causadas por contacto con un animal o artrópodo vector, la mejor manera preventiva es evitar el contacto con estos vectores, empleando repelentes a insectos.

En 2006 dos vacunas contra el Rotavirus mostraron ser seguras y efectivas en los niños: la Rotarix, desarrollada por los laboratorios Glaxo-Smith-Kline, y la RotaTeq, desarrollada por los laboratorios Merck.

Ambas se administran vía oral y contienen virus desactivados. Desafortunadamente, es una de las inmunizaciones infantiles más costosas, inalcanzables para los infantes de países en desarrollo.

Un problema con la vacuna es que debe administrarse en el tiempo oportuno, a la edad correcta, en el recién nacido y antes de que se infecte.

Complicaciones

Las frecuentes infecciones por Rotavirus pueden incrementar el riesgo de desarrollar una enfermedad celiaca[2] en niños generalmente susceptibles. Las infecciones intestinales contribuyen a un trastorno digestivo disparado por comer productos a base de trigo y otros alimentos que contienen gluten.

[2] El término *celiaco* significa abdominal.

Respuesta inmune y defensas del huésped

La infección por Reovirus resulta por la estimulación de respuestas inmunes, tanto humorales como celulares. Los linfocitos citotóxicos reconocen varias proteínas de los Reovirus, no sólo una. Además, la respuesta no está dirigida a un solo serotipo de Reovirus, sino más bien a epítopes de proteínas comunes a todos los Reovirus.

Las investigaciones preliminares han mostrado que la respuesta por *células T* desempeña un papel crucial en la supresión de la infección reoviral y el nivel de inmunocompetencia lo tiene también en la susceptibilidad. Tanto las células $CD4^+$ como las $CD8^+$ están involucradas en esa respuesta inmune.

Las citocinas toman su lugar en la respuesta inmune y los Reovirus dan lugar a una elevada producción de interferón, cuya cantidad se correlaciona con la del virus que infectó las células.

El paciente que resiste la infección por Rotavirus seguramente desarrollará alguna inmunidad, de tal modo que las infecciones subsecuentes serán menos severas.

Aunque los anticuerpos IgG maternos pueden cruzar la placenta, éstos no pueden dar protección al feto o al neonato.

Por otra parte, los anticuerpos IgA que son transferidos de la madre al infante en el calostro sí confieren protección, por lo que la alimentación por amamantamiento resulta una buena opción para evitar la infección por Rotavirus, especialmente en los países en desarrollo. La transferencia de los anticuerpos es más efectiva durante los primeros días después del nacimiento.

Orbivirus

Infecciones

A continuación se describen cuatro tipos de virus:

Orungo. Se encuentra en África tropical y es trasmitido por un *mosquito vector*. No se sabe mucho sobre el virus, pero la infección parece estar ampliamente distribuida con síntomas subclínicos y leves. Está asociado a una enfermedad febril.

Lebombo. Se sabe de un solo caso que permitió aislar el virus asociado a enfermedad con fiebre. Se le ha detectado en Nigeria, y está relacionado con varios tipos de mosquitos y a un roedor como posibles vectores.

Changuinola. Está relacionado con una enfermedad febril en Panamá, su incidencia y distribución no se conocen. Parece estar asociado a los flebotómidos (un tipo de mosca) como posibles vectores.

Kemerovo. Se presenta principalmente en la región de Siberia, Rusia. Este virus causa enfermedad febril y posiblemente meningoencefalitis en los humanos. Es trasmitido por un ácaro y se le ha vinculado a la fiebre de Oklahoma por ácaros, aunque su etiología no ha sido establecida en forma concluyente.

Orthorreovirus

Se propone que los Orthorreovirus podrían ser los responsables de síndromes respiratorios leves, que causan una infección subclínica en la mayoría de la gente, puesto que se han detectado anticuerpos para los tres serotipos de Orthorreovirus. El virus se elimina en las heces.

Coltivirus

El virus de la fiebre del Colorado, trasmitido por ácaros, se encuentra en las Montañas Rocosas de Estados Unidos y Canadá. Es un Reovirus cuyo vector es el ácaro *Dermacentor andersoni*. Después de un periodo de incubación de alrededor de cuatro días, la enfermedad se caracteriza por un brote violento de fiebre, dolor retroorbital, mialgia en piernas, espalda, así como leucopenia.

La enfermedad es tan severa que 20 % de los pacientes infectados deben ser hospitalizados. La convalecencia es prolongada y se presenta hemorragia y/o encefalitis en 5 % de los pacientes, los cuales la mayoría son niños (cuadro 8.2).

Manejo y terapia para las enfermedades reovirales

Los Orbivirus, Coltivirus y Orthorreovirus no se conocen lo suficiente como para generar el desarrollo de una terapia antiviral. El tratamiento es sintomático e incluye alivio del dolor y la fiebre utilizando acetominofén y codeína.

Cuadro 8.2. Virus humanos de la familia Reoviridae.

Virus	*Distribución geografica*	*Vector*	*Síndrome/ enfermedad*	*Género*
Rotavirus serogrupo A	Mundial	Desconocido, posible zoonótico	Gastroenteritis infantil	Rotavirus
Orthorreovirus	Mundial	Desconocido, posible zoonótico	Posible respiratorio (leve)	Orthorreovirus
Virus de la fiebre por ácaros del Colorado	Montañas Rocosas, Norteamérica	Wood tick *Dermacentor andersoni*	Encefalitis febril, fiebre hemorrágica	Coltivirus
Eyach	Europa	Ácaros	Posible encefalitis	Coltivirus
Banna virus	China	Desconocido	Encefalitis febril	Coltivirus
Orungo y Lebombo	África	Mosquitos	Febril	Orbivirus
Changuinola	Panamá	Flebotóminos	Febril	Orbivirus
Kemerovo	Siberia (Rusia)	Ácaros	Encefalitis febril	Orbivirus

Experimentalmente se ha empleado la ribavarina contra los virus de este género y parece ser efectiva en la profilaxia o tratamiento de la fiebre por ácaros del Colorado. Sin embargo, como no cruza la barrera encefálica, esta droga no puede utilizarse para una encefalitis causada por este virus. También existe una vacuna experimental para la fiebre del Colorado.

Por otra parte, la deshidratación por Rotavirus consiste en que el virus al atacar los enterocitos, células de las vellosidades intestinales, éstas son destruidas y se pierde la superficie de absorción y, por tanto, el líquido sale del cuerpo en grandes volúmenes en forma de diarrea.

Afortunadamente una terapia efectiva contra la deshidratación es la bien conocida *oral rehydration therapy (ORT)*, que es un tratamiento no costoso, el cual consiste de electrólitos y agua, generalmente hecho con glucosa, NaCl, bicarbonato y KCl.

BIBLIOGRAFÍA

Ahmed, M. U., Kobayashi, N., Wakuda, M. y cols., "Genetic analysis of group B human Rotaviruses detected in Bangladesh in 2000 and 2001", *J. Med. Virol.*, **72(1)**:149-55, 2004.

Anh, D. D., Thiem, V. D., Fischer, T. K. y cols., "The burden of Rotavirus diarrhea in Khanh Hoa Province, Vietnam: baseline assessment for a Rotavirus vaccine trial", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **25(1)**:37-40, 2006.

Arias, C. F., Isa, P., Guerrero, C. A. y cols., "Molecular biology of Rotavirus cell entry", *Arch. Med. Res.*, **33(4)**:356-61, 2002.

Arya, S. C., "Rotaviral infection and intestinal lactase level", *J. Infect. Dis.*, **150(5)**:791, 1984.

Ashley, C. R., Caul, E. O., Clarke, S. K. y cols., "Rotavirus infections of apes", *Lancet*, **2(8087)**:477, 1978.

Ball, J. M., Mitchell, D. M., Gibbons, T. F. y Parr, R. D., "Rotavirus NSP4: a multifunctional viral enterotoxin", *Viral Immunol.*, **18(1)**:27-40, 2005.

Beards, G. M. y Brown, D. W., "The antigenic diversity of Rotaviruses: Significance to epidemiology and vaccine strategies", *Eur. J. Epidemiol.*, **4(1)**:1-11, 1988.

Bernstein, D. I., Sander, D. S., Smith, V. E. y cols., "Protection from Rotavirus reinfection: 2-year prospective study", *J. Infect. Dis.*, **164(2)**:277-83, 1991.

Bishop, R. F., Davidson, G. P., Holmes, I. H. y Ruck, B. J., "Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis", *Lancet*, **2(7841)**:1281-3, 1973.

Butz, A. M., Fosarelli, P., Dick, J. y cols., "Prevalence of Rotavirus on high-risk fomites in day-care facilities", *Pediatrics*, **92(2)**:202-5, 1993.

Cameron, D. J., Bishop, R. F., Veenstra, A. A. y Barnes, G. L., "Noncultivable viruses and neonatal diarrhea: Fifteen-month survey in a newborn special care nursery", *J. Clin. Microbiol.*, **8(1)**:93-8, 1978.

De Champs, C., Laveran, H., Peigue-Lafeuille, H. y cols., "Sequential Rotavirus infections: characterization of serotypes and electrophoretypes", *Res. Virol.*, **142(1)**:39-45, 1991.

Dennehy, P. H., "Transmission of Rotavirus and other enteric pathogens in the home". *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **19(10)**:103-5, 2000.

Fang, Z. Y., Ye, Q., Ho, M. S. y cols., "Investigation of an outbreak of adult diarrhea Rotavirus in China", *J. Infect. Dis.*, **160(6)**:948-53, 1989.

Fischer, T. K. y Gentsch, J. R., "Rotavirus typing methods and algorithms", *Rev. Med. Virol.*, **14(2)**:71-82, 2004.

Goto, T., Kimura, H., Numazaki, K. y cols., "A case of meningoencephalitis associated with G1P[8] Rotavirus infection in a Japanese child", *Scand. J. Infect. Dis.*, **39(11)**:1067-70, 2007.

Grillner, L., Broberger, U., Chrystie, I. y Ransjö, U., "Rotavirus infections in newborns: an epidemiological and clinical study", *Scand. J. Infect. Dis.*, **17(4)**:349-55, 1985.

Hochwald, C. y Kivela, L., "Rotavirus vaccine, live, oral, tetravalent (RotaShield)", *Pediatr. Nurs.*, **25(2)**:203-4, 1999.

Holland, R. E., "Some infectious causes of diarrhea in young farm animals", *Clin. Microbiol. Rev.*, **3(4)**:345-75, 1990.

Hoshino, Y., Jones, R. W. y Kapikian, A. Z., "Characterization of neutralization specificities of outer capsid spike protein VP4 of selected murine, lapine, and human Rotavirus strains", *Virology*, **299(1)**:64-71, 2002.

Hung, T., Chen, G. M., Wang, C. G. y cols., "Waterborne outbreak of Rotavirus diarrhea in adults in China caused by a novel Rotavirus", *Lancet*, **1(8387)**:1139-42, 1984.

Jayaram, H., Estes, M. K. y Prasad, B.V., "Emerging themes in Rotavirus cell entry, genome organization, transcription and replication", *Virus Res.*, **101(1)**:67-81, 2004.

Kehle, J., Metzger-Boddien, C., Tewald, F. y cols., "First case of confirmed Rotavirus meningoencephalitis in Germany", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **22(5)**:468-70, 2003.

Kelkar, S. D. y Zade, J. K., "Group B Rotaviruses similar to strain CAL-1, have been circulating in Western India since 1993", *Epidemiol. Infect.*, **132 (4)**:745-9, 2004.

Konno, T., Suzuki, H., Kitaoka, S. y cols., "Proteolytic enhancement of human Rotavirus infectivity", *Clin. Infect. Dis.*, **16(2)**:92-7, 1993.

Koopman, J. S. y Monto, A. S., "The Tecumseh Study XV: Rotavirus infection and pathogenicity", *Am. J. Epidemiol.*, **130(4)**:750-9, 1989.

Linhares, A. C., Pinheiro, F. P., Freitas, R. B. y cols., "An outbreak of Rotavirus diarrhea among a non-immune, isolated South American Indian community", *Am. J. Epidemiol.*, **113(6)**:703-10, 1981.

Maldonado, Y. A. y Yolken, R. H., "Rotavirus", *Baillieres Clin. Gastroenterol.*, **4(3)**:609-25, 1990.

Matthews, R. E., "Third report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Classification and nomenclature of viruses", *Intervirology*, **12(3-5)**:129-296, 1979.

Parashar, U. D., Gibson, C. J., Bresse, J. S. y Glass, R. I., "Rotavirus and severe childhood diarrhea", *Emerging Infect. Dis.*, **12(2)**:304-6, 2006.

Patton, J. T., *Rotavirus RNA replication and gene expression*, Novartis Foundation, Gastroenteritis Viruses, Humana Press, págs. 64-81, 2001.

Penaranda, M. E., Ho, M. S., Fang, Z. Y. y cols. "Seroepidemiology of adult diarrhea Rotavirus in China, 1977 to 1987", *J. Clin. Microbiol.*, **27(10)**:2180-3, 1989.

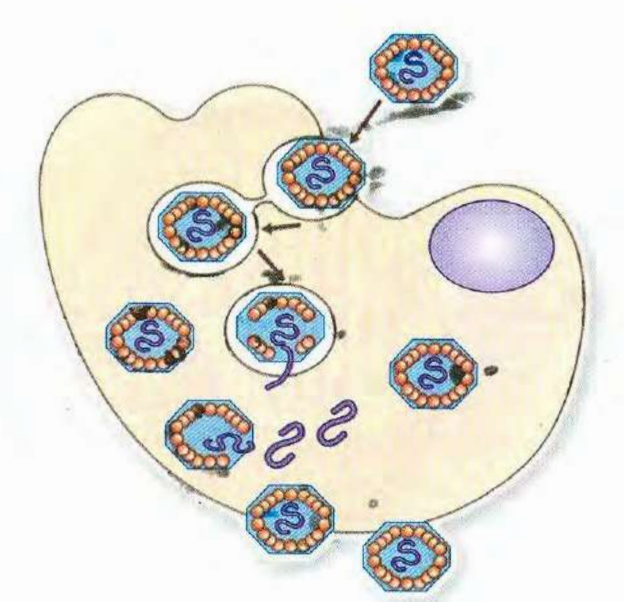
Pérez-Schael, I., Salinas, B., González, R. y cols., "Rotavirus mortality confirmed by etiologic identification in Venezuelan children with diarrhea", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **26(5)**:393-7, 2007.

Prasad, B. V. y Chiu, W., "Structure of Rotavirus", *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **185**:9-29, 1994.

Sachdev, H. P., "Oral rehydration therapy", *Journal of the Indian Medical Association*, **94(8)**:298-305, 1996.

Smith, T. F., Wold, A. D., Espy, M. J. y Marshall, W. F., "New developments in the diagnosis of viral diseases", *Infect. Dis. Clin. North Am.*, **7(2)**:183-201, 1993.

Velázquez, F. R., Matson, D. O., Calva, J. J. y cols., "Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections", *N. Engl. J. Med.*, **335(14)**:1022-8, 1996.



9

Picornavirus

POLIOVIRUS, RESFRIADO COMÚN Y HEPATITIS A

Estos virus pertenecen a la familia *Picornaviridae*. Son infectivos, contienen un genoma ARN positivo, de cadena sencilla y, por tanto, se incluyen en el grupo IV de la Clasificación de Baltimore. El genoma de ARN es inusual porque tiene una proteína en la terminal 5' que utiliza como iniciador de la transcripción por la ARN polimerasa.

El nombre se deriva de *pico*, que significa pequeño, por lo que *Picornavirus* significa literalmente *virus de ARN pequeños*. Presentan un cápside carente de envoltura viral y estructuralmente definido por una simetría icosaédrica, de un tamaño de 22 a 30 nm; y que ensambla los viriones maduros en el citoplasma como compartimiento celular.

Los Picornavirus incluyen patógenos de humanos y animales y las enfermedades que causan son variadas, como el resfriado común, la poliomielitis y algunas infecciones crónicas.

Las dos categorías principales de la familia Picornaviridae eran los Enterovirus (HEV) y los Rhinovirus (HRV); sin embargo, los estudios recientes mostraron que estos dos Picornavirus comparten una organización genómica idéntica, tienen estructuras secundarias de ARN funcionales parecidas y deben clasificarse dentro del mismo género.

O sea que las dos especies de Rhinovirus de humanos han sido trasladadas al género Enterovirus y ahora el género Rhinovirus ya no existe y se le incluye en el grupo de los Enterovirus, como los Poliovirus, virus Coxsackie A y hepatitis A.

En síntesis, existe una gran diversidad genómica en la mayoría de las infecciones virales más frecuentes y los análisis filogenéticos han permitido caracterizar a las cepas circulantes en relación con las cepas de referencia, y se ha demostrado que la recombinación contribuye también a la evolución de los Rhinovirus en su ambiente natural.

Otros tres Picornavirus, cuyos genomas han sido recientemente secuenciados, se les propone como pertenecientes a un nuevo género:

- Virus 1 de la hepatitis de los patos.
- Picornavirus 1 de las focas.
- Coxsackie humano.

Las propuestas para designarlos como tales todavía están en preparación, o sea que tal vez a futuro la familia Picornaviridae consistirá, probablemente, de 14 géneros y 33 especies.

Estos nombres deben utilizarse con cautela, ya que es posible que cambien antes de ser aceptados finalmente por el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus.

De los Enterovirus, unos infectan al tracto entérico y otros infectan principalmente la nariz y la garganta. Los primeros se replican a 37 °C, mientras que los segundos se replican mejor a 33 °C, que es la temperatura de la nariz.

Algunos Enterovirus son estables bajo condiciones ácidas y, por tanto, son capaces de sobrevivir a la exposición del ácido gástrico; por el contrario, otros son inestables al ácido y por esta razón se limitan a la nariz y la garganta.

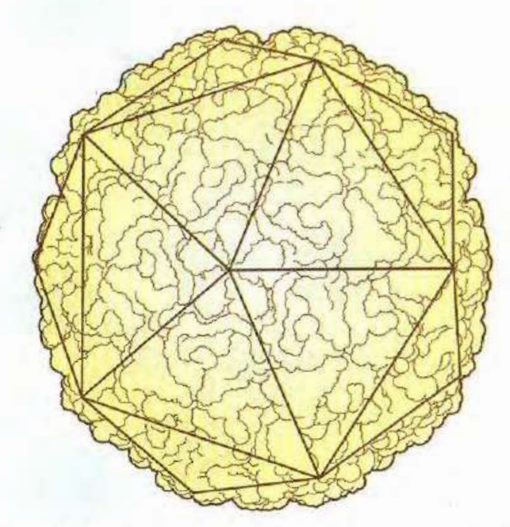


Figura 9.1. Diagrama de un Picornavirus con estructura icosaédrica.

Estructura

El cápside es un arreglo de 60 protómeros (cadenas polipeptídicas) en una estructura icosaédrica altamente empacada. Cada protómero consta de cuatro polipéptidos denominados proteínas virales *VP1*, *VP2*, *VP3* y *VP4*. Todos estos polipéptidos VP se originan a partir de un protómero denominado VP0 que se divide para dar lugar a los diferentes componentes del cápside (del VP1 al VP4) (fig. 9.1).

La estructura icosaédrica tiene un número 3 de triangulación, puesto que cada uno de los 60 triángulos que componen el cápside se construyen con tres pequeños triángulos, con una subunidad en la esquina. Dependiendo del tipo y el grado de deshidratación, el diámetro de la partícula viral mide alrededor de 27-30 nm.

Genoma

El genoma viral de los Picornavirus consiste de un solo filamento de ARN de sentido positivo, con una longitud entre 7.2 y 9.0 kb dentro del cápside, junto con los iones de sodio, con el fin de cancelar las cargas negativas del los grupos fosfato del ARN.

Al igual que la mayoría de los genomas de ARN de sentido positivo, el material genético por sí solo es infeccioso, aunque mucho menos virulento que la partícula viral.

El genoma es del mismo sentido que el ARNm de los mamíferos, siendo leído desde el extremo 5' al 3'. Al igual que éste, tiene una cola de poli A [A(n)] en el extremo 3'. Sin embargo, a diferencia del ARNm de los mamíferos, los Picornavirus no tienen una cubierta en el extremo 5', sino una proteína cifrada por el virus, denominada VPg (fig. 9.2).

Hay una región no traducible (UTR) en ambos extremos del genoma de los Picornavirus. El UTR 5' es mayor, alrededor de 600-1200 nucleótidos de longitud, en comparación con el UTR 3', que es de sólo 50-100.

Se propone que el UTR 5' es importante en la traducción, y el 3', en la síntesis de la cadena ne-



Figura 9.2. Extremos del genoma que están modificados: el extremo 5', por una proteína básica VPg (~23 AA's), así como el 3' por poliadenilación A(n).

gativa. Sin embargo, el extremo 5' puede también tener un papel en la virulencia. El resto del genoma codifica proteínas estructurales en el extremo 5' (en azul) y proteínas no estructurales en el extremo 3' (en rojo).

Especies

La familia Picornaviridae comprende ocho géneros que incluyen varios patógenos importantes para los vertebrados y los seres humanos (cuadro 9.1).

Cuadro 9.1. Los ocho géneros de los Picornaviridae.

Géneros	*Especie*	*Serotipos*
Enterovirus (EV)	Enterovirus bovino (BEV)	BEV-1, BEV-2
	Enterovirus humano A	21 serotipos incluyendo virus Coxsackie A y Enterovirus
	Enterovirus humano B	57 serotipos incluyendo Enterovirus, virus Coxsackie B, Echovirus y virus de la enfermedad vesicular porcina
	Enterovirus humano C	14 serotipos incluyendo Enterovirus y Coxsackie A1
	Enterovirus humano D	EV-68, EV-70, EV-94
	Poliovirus (PV)	PV-1 (cepa Mahoney), PV-2 (cepa Lansing), PV-3 (P3/Leon/37)
	Enterovirus porcino (PEV) A	PEV-8
	Enterovirus porcino B	PEV-9, PEV-10
	Enterovirus A del simio	SEV-A1
Hepatovirus	Virus de la hepatitis A	Virus de la hepatitis A humano, virus de la hepatitis A del simio
	Virus de la encefalomielitis aviar	AEV
Cardiovirus	Virus de la encefalomiocarditis	Virus Columbia SK, virus Maus Elberfeld, Mengovirus
	Theilovirus	Virus de la encefalomielitis murina de Theiler, virus de la encefalomielitis humana de Vilyuisk, virus de la encefalomielitis de la rata
Aphthovirus	Virus de la fiebre aftosa	O, A, C, SAT1, SAT2, SAT3, Asia1
	Virus de la rinitis equina A	ERAV
Parechovirus	Parechovirus humano	HPeV-1, HPeV-2, HPeV-3 HPeV-4, HPeV-5, HPeV-6
	Virus Ljungan	Parechovirus del roedor
Arbovirus	Virus de la rinitis equina B	ERBV-1, ERBV-2, ERBV-3
Kobuvirus	Virus Aichi	AiV
	Kobuvirus bovino	BKV
Teschovirus	Teschovirus porcino	PTV-1 hasta PTV-11

Nota: Los Rhinovirus A, B y C se consideran ahora, según algunos autores, como Enterovirus. Se han identificado más de 100 diferentes serotipos. Fuente: Tapparel, C. y cols., "New Respiratory Enterovirus and Recombinant Rhinoviruses among Circulating Picornaviruses", *Emerging Infectious Diseases*, 15:5, 2009.

Poliovirus

El Poliovirus es uno de los virus mejor caracterizados y se ha convertido en un modelo útil para comprender la biología de los virus de ARN. Es el agente causal de la poliomielitis en los humanos.

El Poliovirus es un virus de ARN de una sola banda positiva, cuyo genoma se halla encerrado dentro de la partícula viral y se puede utilizar como ARNm y traducido inmediatamente por la célula del huésped. Una vez que entra el virus, secuestra la maquinaria de traducción de la célula, ocasionando una inhibición de la síntesis de proteínas celulares a favor de la producción de proteínas específicas al virus.

A diferencia del ARNm de la célula huésped, el extremo 5' del ARN del Poliovirus es extremadamente largo -más de 700 nucleótidos- y está altamente estructurado. Esta región del genoma viral se llama "sitio de entrada interno" de la región del ribosoma (IRES) y dirige la traducción directa del ARN viral. Las mutaciones genéticas en esta región previenen la producción de proteína viral.

El ARNm del Poliovirus se traduce como un polipéptido grande, el cual después es cortado en aproximadamente 10 proteínas virales individuales.

La partícula viral es de aproximadamente 300 Å de diámetro, con simetría icosaédrica. Debido a su genoma reducido y a su composición sencilla, al Poliovirus se le ha visto como un virus importante, pero es el más sencillo (figs. 9.3 y 9.4).

Origen y serotipos

El Poliovirus es estructuralmente parecido a otros Enterovirus humanos (Coxsackie virus y Echovirus), así como a otros que también utilizan moléculas tipo inmunoglobulina para reconocer y entrar en las células huésped.

Los análisis filogenéticos de las secuencias de ARN y proteínas del Poliovirus sugieren que el PV puede haber evolucionado a partir de un ancestro del Coxsackie A, que se originó a través de una mutación.

Hay tres serotipos de Poliovirus: PV1, PV2 y PV3; cada uno con una proteína del cápside ligeramente diferente, las cuales definen la especificidad del receptor celular y la antigenicidad viral. El serotipo PV1 es el más común, sin embargo, las tres formas son extremadamente infecciosas.

Los Poliovirus pueden encontrarse en varios países:

- El PV1 se localiza en India, Pakistán, Afganistán y Egipto.
- El PV2 probablemente ha sido erradicado y se detectó por última vez en 1999 en Uttar Pradesh, India.
- El PV3 se encuentra en partes de Nigeria, Pakistán, India y Sudán.

Se utilizan cepas específicas de cada serotipo para preparar las siguientes vacunas contra la poliomielitis.

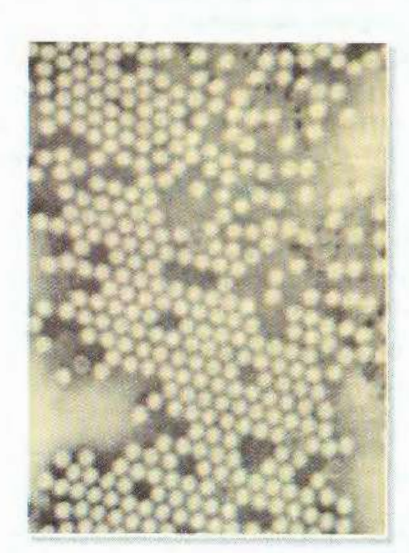


Figura 9.3. Virus de la poliomielitis vistos mediante microscopia electrónica.

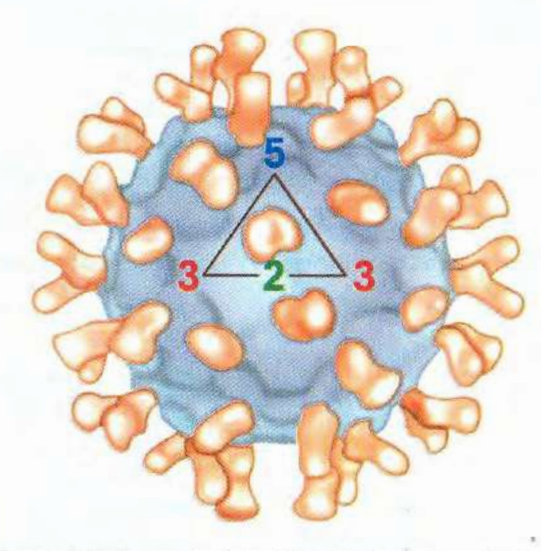


Figura 9.4. Estructura icosaédrica del Poliovirus HRV, serotipo 1.

Una vacuna de polio "inactivado" (IPV) que se prepara por medio de una desnaturalización con formol, a partir de las tres cepas virulentas (PV1, PV2 y PV3).

Otra vacuna oral de polio (OPV) que contiene cepas de virus "atenuados" de los tres serotipos de Poliovirus. Esta vacuna se obtiene mediante el paso de los virus por células epiteliales de riñón de mono, que introduce mutaciones y atenúa la capacidad de infectar al sistema nervioso.

Genoma

El Poliovirus fue aislado por primera vez en 1909 por Karl Landsteiner y Erwin Popper, y muchos años después, en 1981, dos diferentes grupos de investigación, Racaniello y Baltimore, del MIT, y Wimmer y su grupo, de la State University of New York, Stony Brook, publicaron el genoma del Poliovirus.

Utilizaron una enzima para cambiar las bandas sencillas del ARN viral, en doble banda de ADN y después establecieron la secuencia de los desoxirribonucleótidos (adenina, timina, guanina y citosina) que encifran las cinco moléculas sustanciales para la integridad del virus.

El genoma del Poliovirus mostró tener 7411 nucleótidos como unidades básicas estructurales. Los Poliovirus no tienen la capacidad de corregir sus mutaciones, de tal modo que su genoma cambia de uno a dos nucleótidos por semana, o sea que siempre está modificándose.

Unos años después, en 2002, los mismos investigadores de la State University of New York, utilizaron la secuencia genética publicada, para sintetizar una versión del ADN del Poliovirus empleando una enzima que convierte el ADN en ARN y crecieron el virus en un extracto libre de células.

Las pruebas realizadas en animales mostraron que los Poliovirus sintéticos fueron capaces de replicarse, infectar y causar parálisis o la muerte de ratones, e inclusive, esta versión de virus fue de 1000 a 10 000 veces más letal que el virus original.

Ciclo viral

El Poliovirus infecta a las células humanas uniéndose al receptor CD155, que es de tipo inmunoglobulina (también conocido como receptor del Poliovirus, PVR), el cual se halla en la membrana celular. Cuando la partícula viral se une a los receptores de la membrana, se liberan los ácidos mirísticos, que forman un poro a través del cual se inyecta el ARN.

La interacción del Poliovirus con el receptor CD155 facilita un cambio irreversible conformacional de la partícula viral, lo cual es necesario para la entrada del virus.

La replicación se lleva a cabo en el citoplasma de la célula huésped y la infección puede ocurrir experimentalmente, incluso en células que no contienen núcleo y en las tratadas con actinomicina D (este antibiótico inhibe la replicación viral, si ésta se produce en el núcleo).

Experimentalmente, después de adherirse el virus al receptor, puede ser eludido y si esto sucede, la partícula sufre un cambio conformacional, debido a que se pierden la proteína VP4 y la infectividad; esto corresponde a la primera etapa del "desnudamiento" del virus (figs. 9.5 y 9.6).

Una vez dentro de la célula, el ARN se libera de la cubierta y la cadena positiva se replica a través de un ARN intermedio de doble cadena, que se forma usando la ARN polimerasa dependiente del ARN.

La traducción a nivel de los ribosomas de la célula huésped no es iniciada por un cap 5' guanina, como es lo usual, sino que se inicia por un sitio de entrada al interior del ribosoma.

El ciclo viral es muy rápido y todo el proceso se lleva a cabo en un promedio de 8 h. Sin embargo, sólo 30 min después de la infección inicial la síntesis de proteínas célulares disminuye casi a cero, esto es, se "desconecta".

En las siguientes horas hay una pérdida de cromatina y de homogeneidad en el núcleo, antes de que las proteínas virales comiencen a ser sintetizadas y aparezca una vacuola cerca del núcleo, que poco a poco comienza a extenderse cuando la infección llega a alrededor de las 3 horas.

Después, la membrana plasmática celular se vuelve permeable y en 4 a 6 h las partículas del virus se ensamblan y pueden apreciarse en el citoplasma. En aproximadamente 8 h, la célula está efectivamente muerta y se lisa para liberar las partículas virales.

El ensamble de las nuevas partículas virales aún no se comprende bien, lo mismo que el mecanismo de la liberación del virus desde la célula, lo que sí se sabe es que cada célula que muere libera más de 10 000 viriones de polio.

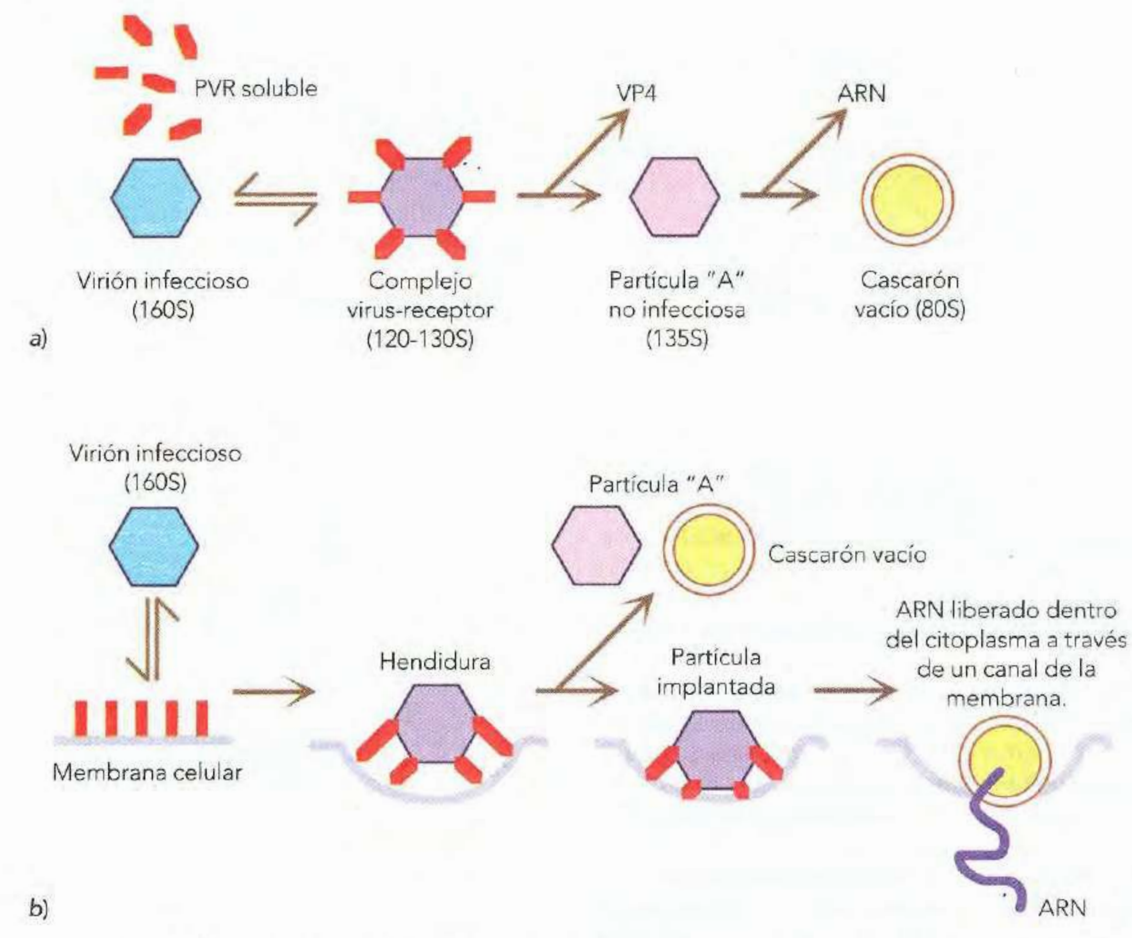


Figura 9.5. Interacción del Picornavirus con el receptor. En *a*) se muestra cómo el virus infeccioso (en azul) se une a un receptor soluble (en rojo) y forma un complejo (color lila); enseguida pierde la proteína VP4 convirtiéndose en una partícula A no infecciosa (color rosa); finalmente, pierde el ARN y queda como un cascarón vacío (en amarillo). En *b*) puede verse el proceso de infección en las células del huésped. (Fuente: *Trends Microbiol.*, **10:**324-331, 2002.)

Patogénesis

Los Poliovirus son estrictamente patógenos de humanos y en forma natural no infectan a ninguna otra especie, sin embargo, experimentalmente se puede infectar a los chimpancés y monos del Viejo Mundo.

Es un Enterovirus que infecta por vía fecal-oral; lo que significa que al ingerir el virus, éste se replica dentro del tracto alimentario y después es arrojado en las heces de los individuos infectados.

La poliomielitis paralizante se presenta en menos de 1 % de las infecciones por el virus de la polio. Cuando sucede, se debe a que el virus entra en el sistema nervioso central (SNC) y se replica en las neuronas motoras dentro de la espina dorsal, tallo cerebral o corteza motora, resultando en una parálisis temporal o permanente y, en algunos casos, hasta un paro respiratorio y la muerte. En relación con esta fase neurólogica de la infección, se piensa que puede ser una desviación accidental de la infección normal gastrointestinal.

Los mecanismos por medio de los cuales el poliovirus entra en el CNC no se conocen bien, y dos teorías han sido propuestas para explicar su entrada, pero se requiere que el virus esté primero en la sangre (viremia):

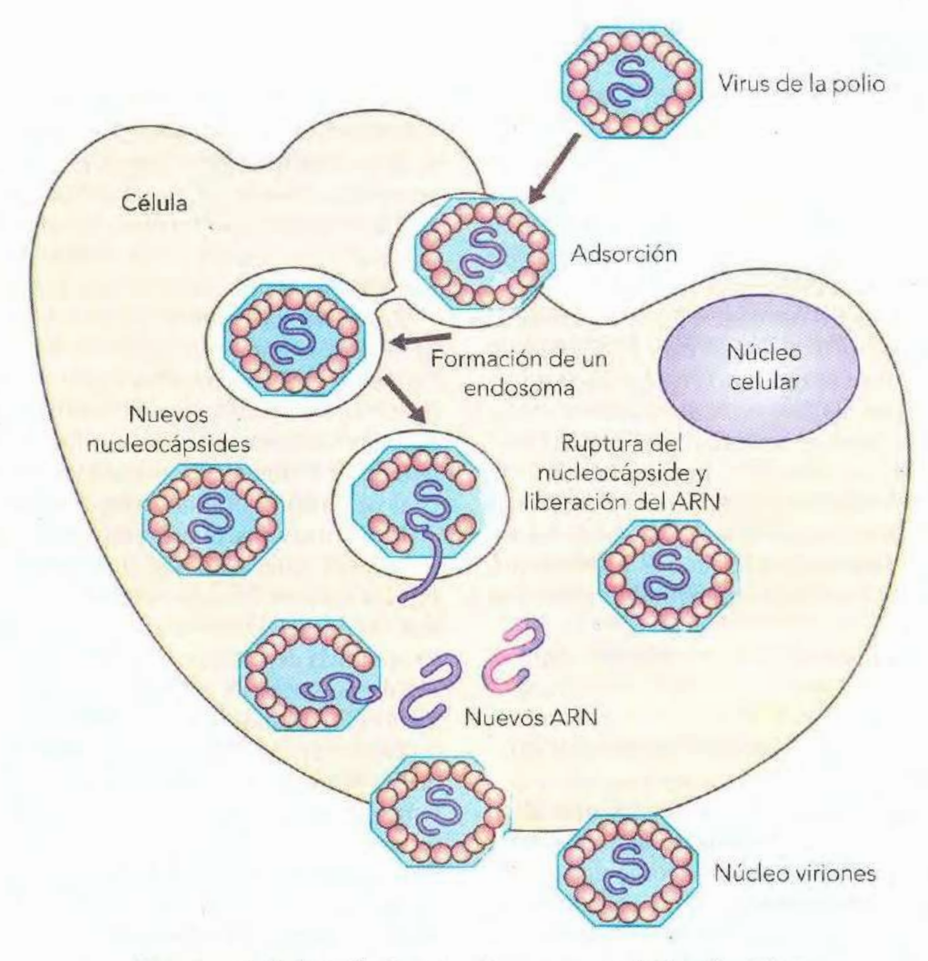


Figura 9.6. Ciclo replicativo simplificado del virus de la poliomielitis.

- Una teoría propone que el virus pase directamente de la sangre al sistema nervioso central cruzando la barrera hematoencefálica.
- Una segunda hipotesis sugiere que el virus sea transportado del músculo a la médula, por medio de las vías nerviosas.

La poliomielitis es una enfermedad del SNC, sin embargo, el receptor CD155 se cree que está presente sobre la superficie de la mayoría de las células humanas; por tanto, la expresión del receptor no llega a explicar el porqué los poliovirus infectan preferentemente a ciertos tejidos.

Evasión del sistema inmune

En primer lugar, los Poliovirus son capaces de resistir las condiciones extremadamente ácidas del tracto gastrointestinal e infectar al huésped difundiéndose por todo el cuerpo, vía el sistema linfático.

En segundo lugar, pueden replicarse rápidamente en los órganos del huésped, antes de que se instale una respuesta inmune.

De cualquier manera, los individuos expuestos al poliovirus mediante inmunización con la vacuna de la polio desarrollarán anticuerpos *IgA*, específicamente contra el Poliovirus.

Los anticuerpos quedarán presentes en las amígdalas y en el tracto gastrointestinal y serán capaces de bloquear la replicación del Poliovirus, mientras que los anticuerpos *IgG* e *IgM* podrán prevenir la difusión del virus a las neuronas motoras del SNC.

Habrá que tomar en cuenta que con un serotipo de Poliovirus no se obtiene inmunidad contra los otros serotipos, aunque un segundo ataque al mismo individuo sería extremadamente raro.

Ratones transgénicos con el receptor PVR (CD155)

Aunque los humanos son los únicos huéspedes naturales conocidos del poliovirus, en 1990 y 1991 se desarrolló un modelo animal con ratones para estudiar la poliomielitis. Los ratones fueron manipulados por ingeniería genética para expresar un receptor humano al Poliovirus (hPVR).

A diferencia de los normales, los ratones con el receptor transgénico al Poliovirus (TgPVR) son susceptibles a éste cuando son inyectados intravenosa o intramuscularmente, o directamente en la médula espinal o en el cerebro.

Después de la infección, los ratones TgPVR muestran síntomas de parálisis, que se parecen a los de la poliomielitis; además, el sistema nervioso central de los ratones paralizados es histocitoquímicamente similar al de los humanos y monos con polio.

Se han estudiado distintos tipos de ratones TgPVR:

- En los ratones TgPVR1 el transgén que encifra al PVR humano está incorporado en el cromosoma 4 y expresan los niveles más altos del transgén y de sensibilidad al Poliovirus.
- Los ratones TgPVR2 tienen incorporado el PVR humano en el cromosoma 13 y son menos susceptibles a la infección por el Poliovirus.
- En el caso de los ratones TgPVR5, el transgén humano se localiza en el cromosoma 12 y estos ratones son los menos susceptibles a la infección por el poliovirus.
- Recientemente se ha desarrollado un cuarto modelo de ratón TgPVR.

Estos ratones han resultado adecuados para recibir el Poliovirus a través de las rutas intracerebral, intramuscular e intranasal.

El desarrollo del ratón TgPVR ha tenido un efecto marcado en la producción de la vacuna oral de la polio (OPV), ya que previamente la vigilancia sobre la seguridad de la OPV tenía que realizarse utilizando monos, pues los primates son los únicos susceptibles al virus.

En 1999, la Organización Mundial de la Salud aprobó el uso de los ratones TgPVR como un método alternativo para evaluar la efectividad de la vacuna contra el Poliovirus tipo 3. En el 2000, el modelo fue aprobado para las pruebas con vacunas contra los virus tipo 1 y tipo 2.

Resfriado común

El catarro es una enfermedad infecciosa viral de las más comunes que afecta la nariz, la garganta y el sistema respiratorio superior. Sus síntomas son estornudos, secreción nasal, dolor de cabeza, congestión nasal, ojos llorosos, dolor o flema en la garganta, tos, cefalea y una sensación de malestar general; normalmente dura entre tres y 10 días.

El resfriado común pertenece a las infecciones del tracto respiratorio superior. Es distinto de la "gripe" o también conocida como "influenza", una infección viral más grave del tracto respiratorio que muestra síntomas adicionales: fiebre en aumento, temblores y dolores musculares, aun cuando muchas personas confunden ambos términos.

Los Rhinovirus ahora propuestos como dentro del género Enterovirus de la familia Picornaviridae son los agentes infecciosos más comunes en humanos, siendo el agente causal del resfriado común. Existen más de 110 tipos serológicos del virus capaces de provocar los síntomas, siendo aproximadamente el responsable de entre 30-50 % de los casos.

Tienen un ARN de cadena simple con polaridad de sentido positiva y genomas entre 7.2 y 8.5 kb de longitud. En el extremo 5' de su genoma está una proteína codificada por el virus, y como en el ARNm de los mamíferos, existe una cola de poliadenilación en posición 3'. Las proteínas estructurales se codifican en la región 5' del genoma y las no estructurales, al final. Esta circunstancia se da también en todos los Picornavirus. Las partículas virales carecen de cápsula viral y poseen estructura de icosaedro.

Epidemiología

El resfriado común es una enfermedad de origen viral y la epidemiología es, por tanto, la propia de ese tipo de padecimientos.

Algunos factores que influyen en la gravedad de los síntomas son el estrés psicológico y la fase del ciclo menstrual. Además, una salud débil en general u otras condiciones preexistentes, como las alergias, pueden agravarse debido a una infección.

Exposición a temperaturas frías

Un histórico mito, todavía común hoy día, afirma que se puede contraer un resfriado por una exposi-

ción prolongada al frío. Aunque los resfriados comunes son estacionales, son más comunes en invierno, pero no hay evidencias de que una exposición al frío incremente la susceptibilidad a la infección, más bien está dada por un cambio en el comportamiento, al pasar la mayor parte del tiempo en espacios cerrados, en contacto cercano con los demás.

Respecto de la causa de los síntomas, las investigaciones en el Centro del Resfriado Común, de la Universidad de Cardiff, condujeron a un estudio para "probar las hipótesis de que un enfriamiento agudo de los pies causa el comienzo de los síntomas del resfriado común". El estudio evidenció que los sujetos creyeron que tenían la enfermedad, pero no sufrían realmente una infección respiratoria.

Se concluyó, por tanto, que la causa de los síntomas puede relacionarse con el ataque de frío, no así a la auténtica infección.

En cualquier caso, según los investigadores, "se necesitarían más estudios para determinar la relación entre la generación de los síntomas y la infección respiratoria".

Por otro lado, en épocas invernales el movimiento rítmico acelerado de los cilios nasales disminuye en presencia del frío del otoño-invierno, lo que daría más oportunidad para que los virus y las bacterias pasen a través de las mucosidades y logren infectar células corporales.

Además, se sabe que las aves migratorias, importantes vectores de los virus desde el otro hemisferio, dejan una estela de virus en el aire, favoreciendo la aparición de epidemias.

Patología

El resfriado lo pueden causar numerosos virus (principalmente Rhinovirus, Coronavirus y también ciertos Ecovirus y Coxsackievirus) que infectan el sistema respiratorio superior. Se han descrito varios cientos de virus causantes del resfriado común y esta variedad de agentes causantes hace ineficaz cualquier tipo de vacunación.

Se trasmiten de persona a persona a través de pequeñas gotas de saliva que se expelen al toser, hablar o durante los estornudos. Las gotas son inhaladas directamente o, más frecuentemente, se trasmiten mediante apretones de mano u objetos diversos, y luego se introducen en los conductos nasales cuando con la mano se toca la nariz, la boca o los ojos y se multiplica rápidamente dentro de ellos.

Los síntomas comienzan uno o dos días después de la infección. Son el resultado de los mecanismos de defensa del cuerpo: estornudos, goteo de la nariz y tos para expeler al invasor y la inflamación para atraer y activar a las células inmunitarias.

Tras un resfriado común, el enfermo desarrolla inmunidad al virus particular que le ha afectado. No obstante, debido al gran número de virus distintos del resfriado, esta inmunidad es limitada y una persona puede infectarse fácilmente por otro virus del resfriado y comenzar el proceso de nuevo.

Complicaciones

Las bacterias que normalmente están presentes en las vías respiratorias pueden aprovecharse de la debilidad del sistema inmunitario durante un resfriado común y producir una coinfección.

La infección del oído medio (en los niños) y la sinusitis bacteriana son coinfecciones comunes. Una posible explicación para estas coinfecciones es que sorberse la nariz con fuerza transporta los fluidos nasales a esas zonas.

Prevención

La mejor manera de impedir un resfriado es evitar el contacto cercano con los enfermos, lavarse meticulosa y regularmente las manos y evitar tocarse la cara. Los jabones antibacterianos no tienen efecto sobre el virus del resfriado; es la propia acción mecánica de lavarse las manos la que elimina las partículas víricas.

Se recomienda gel con alcohol para las manos como método efectivo para reducir en ellas la concentración de los virus infecciosos.

En algunos países las personas resfriadas se colocan máscaras de cirujano como cortesía hacia los demás, pero en otros hay personas que al toser se cubren la boca y nariz con su camiseta, bufanda o pañuelo, para captar las micropartículas emitidas.

Debido a la gran variedad de virus causantes del resfriado común la vacunación es inviable.

Tratamiento

No existe cura para el resfriado común, es decir, no hay tratamiento que combata directamente

al virus. Sólo el sistema inmunitario del organismo puede destruir con efectividad al invasor.

Un resfriado puede estar compuesto por varios millones de partículas virales y normalmente en pocos días el organismo comienza a producir el anticuerpo más adecuado que pueda impedir que el virus infecte más células, además de glóbulos blancos que destruyen el virus mediante la fagocitosis y a las células infectadas para impedir más replicaciones del virus.

Para algunas personas, los resfriados son inconveniencias relativamente leves, y pueden continuar con sus actividades cotidianas con una incomodidad tolerable, pero se deben ponderar esta incomodidad, el precio y los posibles efectos secundarios.

Los tratamientos comunes incluyen: analgésicos como el ácido acetilsalicílico, el acetaminofén o paracetamol, además de descongestionantes que reducen la inflamación de las vías nasales, constriñendo los vasos sanguíneos locales, supresores de la tos y antihistamínicos, que reducen las secreciones de las mucosas y combaten la congestión nasal, aunque también provocan somnolencia como efecto secundario.

Los antibióticos son ineficaces contra el resfriado común y también contra cualquier otra infección viral. Son útiles para tratar cualquier infección bacteriana secundaria, pero el tratamiento con antibióticos antes de que se desarrollen estas coinfecciones es contraproducente, ya que puede generar una resistencia al medicamento.

Hepatitis A

La hepatitis A es una enfermedad infecciosa producida por el virus de la hepatitis A (VHA) caracterizada por una inflamación aguda del hígado en la mayoría de los casos. La hepatitis A no puede ser crónica y no causa daño permanente sobre el hígado.

Seguida de una infección, el sistema inmune produce anticuerpos en contra del virus de la hepatitis A y le confiere inmunidad al sujeto contra futuras infecciones.

La trasmisión ocurre por agua contaminada o alimentos contaminados y en algunos países puede ser importada cuando se viaja a zonas de alto riesgo. La vacuna contra la hepatitis A es actualmente la mejor protección contra la enfermedad.

Virus de la hepatitis A

El virus de la hepatitis A pertenece a la familia de los Picornaviridae y al género Hepatovirus. Tiene una forma icosaédrica no capsulada de aproximadamente 28 nm de diámetro y un solo genoma ARN lineal de orientación positiva.

El genoma tiene una longitud total de 7.5 kb que se traduce en sólo una poliproteína, aunque por sí sola puede causar una infección. La poliproteína es cortada en diversos puntos produciendo proteínas capsulares VP1, VP2, VP3 y VP4, así como proteínas no estructurales.

Este es un virus que rara vez se encuentra en países con altos estándares de higiene, ya que es muy resistente a altas temperaturas, ácidos y álcalis (por ejemplo, jabones y otros productos de limpieza) (fig. 9.7).

Epidemiología

Además, cumple las características siguientes:

a) El VHA es un virus hepatotrópico que no siempre produce hepatitis aguda, sintomática o ictérica. Puede producir un síndrome gripal sin hepatitis manifiesta o sin ictericia.
b) La hepatitis A evoluciona en la mayoría de los casos hacia la curación completa.
c) La trasmisión de la hepatitis A es oral/fecal, en la mayoría de los casos a través de los alimentos contaminados por heces.
d) La población de riesgo suele ser niños o adolescentes en países en desarrollo y donde a esta edad no suele ser grave. Se estima que más de 50 % de la población mayor de 40 años posee anticuerpos IgG contra el VHA.
e) Existe una vacuna que protege de la hepatitis A.

Trasmisión

La hepatitis A se propaga por medio de contacto con zonas poco higiénicas o ingestión de alimentos contaminados, por ejemplo:

- Alimentos preparados por alguien con hepatitis A, siendo que esta persona no se haya lavado las manos después de defecar.

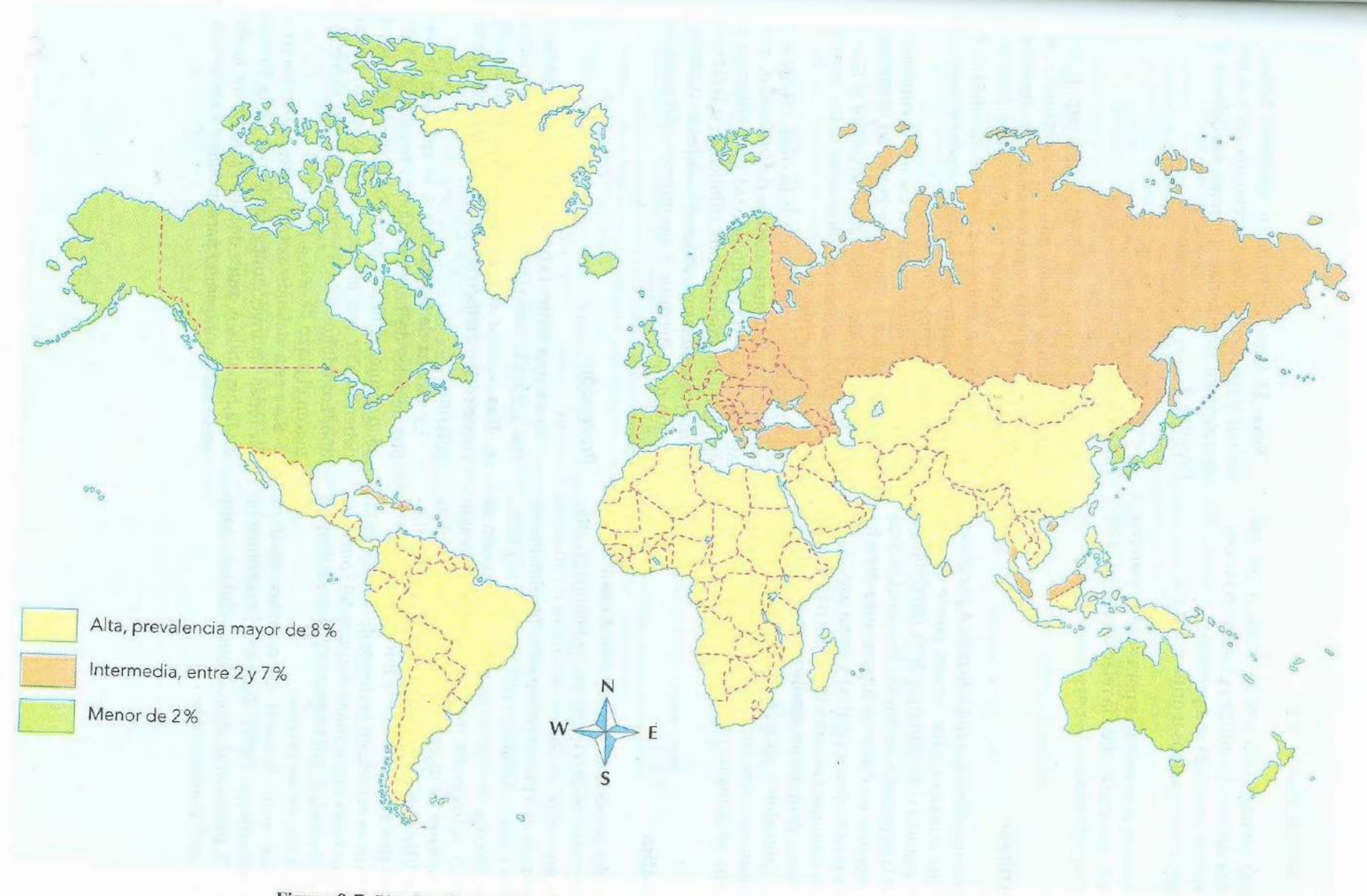


Figura 9.7. Distribución geográfica de la prevalencia de la hepatitis A por anticuerpos anti-HAV en 2005.

- Agua contaminada con hepatitis A (en las áreas del mundo donde la higiene o las condiciones sanitarias son precarias).
- Ingerir excrementos u orina infectada.

La hepatitis A se contagia por la saliva y no por vía sexual, excepto cuando la relación sexual es de tipo anal u oral-anal.

Cuadro clínico

La persona infectada con hepatitis A puede sentirse como si tuviera gripe, o bien, puede no tener ningún síntoma. Los síntomas de la infección por virus de la hepatitis A suelen ser de aparición brusca y consisten en dolor en hipocondrio derecho, ictericia (piel y ojos amarillos) y orina oscura.

Otros síntomas comunes incluyen: náuseas, vómito, fiebre, pérdida del apetito y anorexia, fatiga, prurito (irritación y picazón de la zona afectada), excremento de color claro, dolor abdominal, especialmente en la región del epigastrio.

Diagnóstico

Se debe sospechar de la hepatitis A cuando existen antecedentes de ictericia en los familiares, amigos, compañeros de pacientes febriles o con otros síntomas de una probable hepatitis. Igualmente en viajeros a zonas endémicas con clínica de hepatitis.

Los criterios serológicos incluyen la detección en sangre de anticuerpos anti-VHA: la infección aguda suele tener un incremento de inmunoglobulina M anti-VHA. La inmunoglobulina G aparece después de tres a 12 meses de la infección inicial.

El virus se excreta en las heces desde dos semanas antes hasta una semana después del comienzo de la enfermedad, por lo que se puede realizar un cultivo viral, de ser posible.

Pueden estar elevadas las enzimas aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina, 5-nucleotidasa y gamma glutamil transpeptidasa.

NOTA: El *lupus eritematoso sistémico,* hepatotoxinas y fármacos como el acetaminofén y el ácido valproico suelen dar síntomas similares a la hepatitis A.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la hepatitis A, pero se recomienda al paciente estar en reposo durante la fase aguda, cuando los síntomas son más graves. Además, las personas con hepatitis aguda deben evitar el consumo de alcohol y cualquier sustancia que sea tóxica para el hígado, incluyendo el paracetamol.

También se debe tomar en cuenta el equilibrio hidroelectrolítico y nutricio y evitar en lo posible la dieta con grasas complejas. El no seguir el tratamiento puede traer complicaciones a los demás órganos del cuerpo.

La recuperación depende de la edad, estado general de salud, historia médica del individuo, qué tan avanzada está la enfermedad y su tolerancia a ciertos medicamentos, procedimientos o terapias. La mayoría de las personas se recuperan de la infección de la hepatitis A sin intervención médica.

Prevención

La vacuna contra la hepatitis A confiere protección contra la infección por el virus de la hepatitis A. Una vacuna con patogenicidad atenuada se puede recibir cuando se está sano e impedir que se enferme.

La vacuna de la hepatitis A se aplica en los niños después de haber cumplido los dos años de edad y quienes tienen entre dos y 18 años de edad deben recibir tres inyecciones en el plazo de un año. Los adultos deben recibir dos o tres inyecciones en el plazo de seis a 12 meses.

Si se está viajando a otros países, se deben recibir todas las inyecciones necesarias de la vacuna de la hepatitis A antes de salir, tanto para protegerse a sí mismo como para proteger a los demás.

BIBLIOGRAFÍA

Chen, C. Y. y Sarnow, P. "Initiation of protein synthesis by the eukaryotic translational apparatus on circular RNAs", *Science*, **268(5209)**:415-417, 1995.

Couzin, J., "Virology. Active poliovirus baked from scratch", *Science*, **297(5579)**:174-5, 2002.

De Jesus, N. H., "Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis", *Virol. J.*, **4**:70, 2007.

Dragunsky, E., Nomura, T., Karpinski, K. y cols., "Transgenic mice as an alternative to monkeys for neurovirulence testing of live oral poliovirus vaccine: validation by a WHO collaborative study", *Bull. World Health Organ*, **81(4)**:251-60, 2003.

Dunnebacke, T. H., Levinthal, J. D. y Williams, R. C., "Entry and release of poliovirus as observed by electron microscopy of cultured cells", *Journal of Virology*, **4(4)**:505-513, 1969.

Gomez Yafal, A., Kaplan, G., Racaniello, V. R. y Hogle, J. M., "Characterization of poliovirus conformational alteration mediated by soluble cell receptors", *Virology*, **197(1)**:501-505, 1993.

Goodsell, D. S., *The machinery of life*, Nueva York, Copernicus, 1998.

Hogle, J., "Poliovirus cell entry: common structural themes in viral cell entry pathways", *Annu. Rev. Microbiol.*, **56**:677-702, 2002.

Horie, H., Koike, S., Kurata, T. y cols., "Transgenic mice carrying the human poliovirus receptor: new animal models for study of poliovirus neurovirulence", *J. Virol.*, **68(2)**:681-8, 1994.

Jang, S. K., Krausslich, H. G., Nicklin, M. J. y cols., "A segment of the 5' nontranslated region of encephalomyocarditis virus RNA directs internal entry of ribosome during in vitro translation", *Journal of Virology*, **62(8)**:2636-2643, 1988.

Kaplan, G., Freistadat, M. S. y Racaniello, V. R., "Neutralization of poliovirus by cell receptors expressed in insect cells", *Journal of Virology*, **60(10)**:4697-4702, 1990.

Kew, O., Sutter, R., De Gourville, E. y cols., "Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication", *Annu. Rev. Microbiol.*, **59**:587-635, 2005.

Kitamura, N., Semler, B., Rothberg, P. y cols., "Primary structure, gene organization and polypeptide expression of poliovirus RNA", *Nature*, **291(5816)**:547-53, 1981.

Koike, S., Taya, C., Aoki, J. y cols., "Characterization of three different transgenic mouse lines that carry human poliovirus receptor gene-influence of the transgene expression on pathogenesis", *Arch. Virol.*, **139(3-4)**:351-63, 1994.

Koike, S., Taya, C., Kurata, T. y cols., "Transgenic mice susceptible to poliovirus", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **88(3)**:951-5, 1991.

Martinez-Salas y cols., "Foot-and-Mouth Disease Virus", *Animal Viruses: Molecular Biology*, Caister Academic Press, 2008.

Mendelsohn, C. I., Wimmer, E. y Racaniello, V. R., "Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobin superfamily", *Cell.*, **56(5)**:855-865, 1989.

Mueller, S., Wimmer, E. y Cello, J., "Poliovirus and poliomyelitis: a tale of guts, brains, and an accidental event", *Virus Res.*, **111(2)**:175-93, 2005.

Nagata, N., Iwasaki, T., Ami, Y. y cols., "A poliomyelitis model through mucosal infection in transgenic mice bearing human poliovirus receptor, TgPVR21", *Virology*, **321(1)**:87-100, 2004.

Ohka, S., Igarashi, H., Sakai, M. y cols., "Establishment of a poliovirus oral infection system in human poliovirus receptor-expressing transgenic mice that are deficient in alpha/beta interferon receptor", *Journal of Virology*, **81(15)**:7902-7912, 2007.

Ohka, S. y Nomoto, A., "Recent insights into poliovirus pathogenesis", *Trends Microbiol.*, **9(10)**:501-6, 2001.

Ohka, S., Yang, W. X., Terada, E. y cols., "Retrograde transport of intact poliovirus through the axon via the first transport system", *Virology*, **250(1)**:67-75, 1998.

Pelletier, J. y Sonenberg, N., "Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA", *Nature*, **334(6180)**:320-325, 1988.

Racaniello, V. y Baltimore, D., "Cloned poliovirus complemenatry DNA is infectious in mammalian cells", *Science*, **214(453)**:916-919, 1981.

Ren, R. y Racaniello, V., "Poliovirus spreads from muscle to the central nervous system by neural pathways", *J. Infect. Dis.*, **166(4)**:747-52, 1992.

Ren, R. B., Costantini, F., Gorgacz, E. J. y cols., "Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor: a new model for poliomyelitis", *Cell.*, **63(2)**:353-62, 1990.

Ryan, K. J. y Ray, C. G. *Sherris Medical Microbiology*, 4a. ed., McGraw-Hill, 2004.

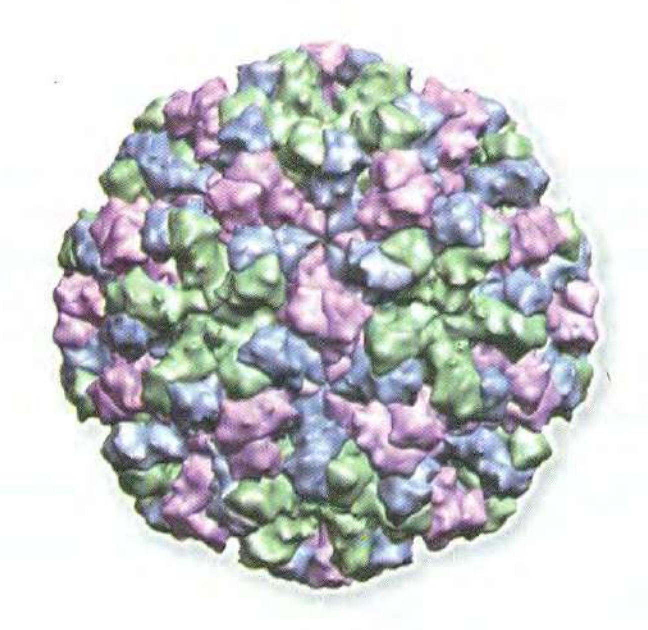
Sabin, A., "Pathogenesis of poliomyelitis; reappraisal in the light of new data", *Science*, **123(3209)**:1151-7, 1956.

Tapparel, C. y cols., "New Respiratory Enterovirus and Recombinant Rhinoviruses among Circulating Picornaviruses", *Emerging Infectious Disease*, **15**:5, 2009.

Yang, W., Terasaki, T., Shiroki, K. y cols., "Efficient delivery of circulating poliovirus to the central nervous system independently of poliovirus receptor", Virology, **229(2)**:421-8, 1997.

10

Calicivirus



NOROVIRUS (VIRUS NORWALK)

El Norovirus (virus Norwalk) pertenece a la familia *Caliciviridae*. Comprende una serie de virus miembros de la clase IV de la Clasificación de Baltimore. Son de sentido positivo, de una sola banda de ARN no segmentada. Aún no se han estudiado debidamente porque no se replican bien en un medio de cultivo y no existe un modelo animal adecuado. Sin embargo, los avances recientes en biología molecular han permitido establecer el genoma viral.

Los Calicivirus se hallan en un buen número de organismos, como humanos, bovinos, cerdos, pollos, reptiles, delfines y anfibios. El virus está probablemente en todo el mundo, aunque su distribución geográfica posiblemente está restringida para algunas especies. En Australia y Nueva Zelanda, en un esfuerzo por controlar la población de conejos, intencionalmente lo han difundido.

El nombre Calicivirus se deriva del término latino *calyx*, que significa copa o cáliz. Este nombre es adecuado, ya que varias cepas tienen una forma visible de copa. La familia Caliciviridae incluye los géneros siguientes:

Género	*Especie*
Norovirus	Virus Norwalk
Sapovirus	Virus del exantema vesicular de los cerdos
Vesivirus	Calicivirus de los felinos (FCV)
Lagovirus	Virus de la enfermedad hemorrágica de los conejos

El virus Norwalk recibió este nombre después de que en Norwalk, Ohio, hubo un brote de gastroenteritis aguda en un grupo de niños en la Bronson Elementary School, en noviembre de 1968.

En 1972, en muestras de heces almacenadas, fue posible, mediante microscopia electrónica, identificar al virus. Poco después, la clonación y la secuenciación mostraron que el virus tiene una organización genómica consistente con los que pertenecen a la familia Caliciviridae (fig. 10.1).

El nombre del virus se abrevió después de haber recibido atención a nivel nacional cuando surgieron múltiples brotes en los cruceros marítimos. Finalmente, el nombre de Norovirus (NoV) se adoptó y aprobó en 2002 por el ICTV.

Otros nombres comunes de enfermedades causadas por los Norovirus son: del "vómito en in-

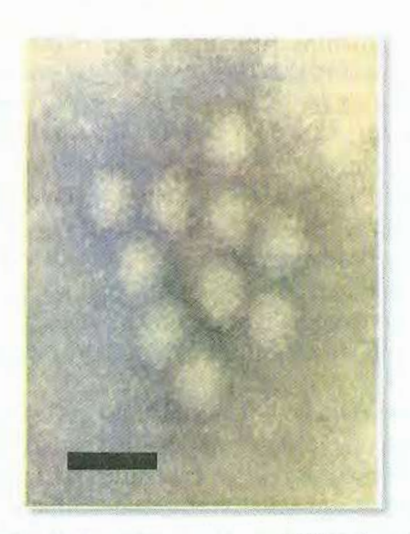


Figura 10.1. Micrografía electrónica del Norovirus. La barra indica una medida de 50 nm.

vierno", gastroenteritis viral y gastroenteritis aguda no bacteriana, que en forma coloquial también se le conoce como gripe estomacal.

El Norovirus es altamente contagioso y afecta entre 600 000 y 1 000 000 de personas cada año, especialmente en el invierno.

Morfología

Los Calicivirus tienen una construcción sencilla y no son envueltos. El cápside es hexagonal-esférico de simetría icosaédrica y tiene 32 depresiones en forma de copa (fig. 10.2).

Estructura viral

Los Norovirus contienen un genoma de ARN en sentido positivo, el cual encifra una proteína estructural principal (VP1) de aproximadamente 58-60 kDa, así como otra proteína menor del cápside (VP2). Las partículas virales tienen una estructura amorfa en la superficie cuando se les visualiza por medio de la microscopia electrónica y miden de 27 a 38 nm.

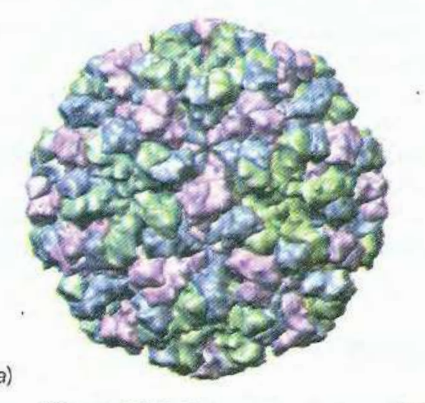
In vitro los viriones son estables en ácido (pH 4-5), pero no lo son a temperaturas elevadas en una alta concentración de Mg^{++}. Los viriones son sensibles a la tripsina, pero algunas cepas no lo son a los detergentes, al éter o al cloroformo. En algunas cepas la infectividad se acentúa mediante el tratamiento con tripsina.

El genoma completo del ARN es de 7400-8300 nucleótidos con un contenido de guanina + citosina de 45-56 %. El extremo 5' del genoma tiene una proteína añadida (VPg), o un nucleótido metilado como en el caso del virus de la hepatitis E, y la terminal 3' tiene un tramo poli (A).

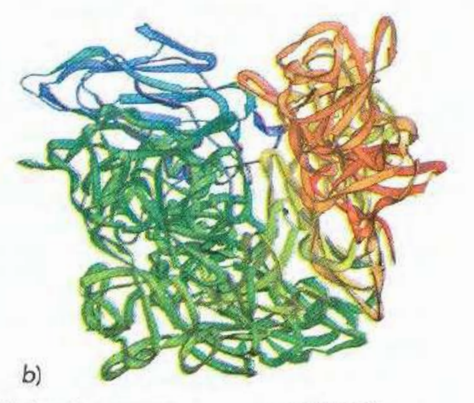
Proteínas

Los viriones consisten de una proteína estructural (en la mayoría de las especies) o dos proteínas estructurales localizadas en el cápside, como en el virus Norwalk, el virus de la amielosis crónica y el Calicivirus porcino entérico.

La proteína del cápside tiene una masa molecular de 58 000-60 000 y no se le han reportado lípidos.



a)



b)

Figura 10.2. Estructura cristalográfica del cápside del virus Norwalk (*a*): representación de las cadenas polipeptídicas del cápside (*b*). (FUENTE: Prasad, B. V., Hardy, M. E., Dokland, T. y cols., "X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid", *Science*, **286**:287-290, 1999.)

NOROVIRUS

Los Norovirus son un grupo genéticamente diverso, de una sola banda de ARN, no envueltos, que pertenecen a la familia Caliciviridae. De acuerdo con el ICTV, el género Norovirus tiene una especie llamada virus Norwalk, que se abrevia NV. Entre los serotipos, cepas y aislados se incluyen los virus siguientes:

- Desert Shield.
- Lordsdale.
- México.
- Norwalk.
- Hawai.
- Snow Mountain.
- Southampton.

Los Norovirus, comúnmente aislados de casos de gastroenteritis aguda, pertenecen a los dos genogrupos siguientes:

- Genogrupo I (GI), que incluye al virus Norwalk, virus Desert Shield y virus Southampton.
- Genogrupo II (GII), que incluye a los virus Bristol, Lordsdale, Toronto, México, Hawai y el Snow Mountain.

Los Norovirus se pueden clasificar genéticamente en cinco diferentes genogrupos (GI, GII, GIII, GIV y GV) los cuales, a su vez, pueden subdividirse en diferentes genotipos. Por ejemplo, el genogrupo II contiene 19 genotipos.

Los genogrupos I, II y IV infectan a los humanos, mientras que el III infecta especies de bovinos y el genogrupo V recientemente fue aislado de ratones.

En diciembre de 2007 hubo un brote en un club campestre de California, donde alrededor de 80-100 personas se infectaron y más tarde se reportó que existía una relación entre los grupos sanguíneos y la susceptibilidad a la infección por Norovirus.

Causan aproximadamente 90 % de los brotes epidémicos de gastroenteritis no bacteriana alrededor del mundo y afectan a personas de todas las edades, siendo trasmitidos por alimentos o agua contaminados con heces y mediante contacto de persona a persona.

El origen de los brotes trasmitidos por líquidos, incluyen el agua surtida por los municipios, pozos, lagos de recreación, albercas y expendios de hielo.

Los protocolos rutinarios para detectar a los Norovirus de ARN en almejas y ostras por RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa y transcripción reversa) se llevan a cabo en laboratorios del gobierno, como el FDA en Estados Unidos.

Los mariscos y los ingredientes en las ensaladas son los alimentos que a menudo se hallan implicados en los brotes por Norwalk. La ingestión de almejas y ostiones vivos o medio cocidos representan un alto riesgo de infección por virus. Otros alimentos pueden estar contaminados por individuos enfermos que los preparan.

Después de una infección, la inmunidad al Norovirus es incompleta y temporal. Existe una predisposición a la infección, y los individuos con sangre tipo O a menudo son los más infectados, mientras que los de sangre tipo B y AB pueden tener una protección parcial contra una infección sintomática.

Los brotes infecciosos por Norovirus ocurren en comunidades pequeñas, en hospitales, prisiones, dormitorios y cruceros, y una vez que entra el virus, la infección se propaga rápidamente, ya sea de persona a persona o por medio de comida contaminada.

Los Norovirus se inactivan rápidamente empleando desinfectantes a base de cloro, pero debido a que las partículas virales no tienen una envoltura lipídica, son menos susceptibles al alcohol y a los detergentes.

Hay varios genogrupos diferentes de Norovirus y la mayoría de los que infectan a los humanos están clasificados dentro de los genogrupos G1 y G2.

Síntomas

La enfermedad se caracteriza por náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal; en algunos casos hay pérdida del gusto. Los síntomas pueden persistir por varios días y amenazar la vida de los jóvenes, los ancianos y los inmunodeficientes, si no se sigue un tratamiento mediante rehidratación.

Cuando una persona se infecta con el Norovirus, éste comienza a replicarse en el intestino delgado y después de uno a dos días aparecen los síntomas.

Diagnóstico

Un diagnóstico específico del Norovirus puede llevarse a cabo por medio de la reacción de la polimerasa en cadena (PCR), o por análisis de PCR en tiempo

real, los cuales dan resultados en pocas horas. Estos análisis son muy sensibles y pueden detectar concentraciones tan bajas como de 10 partículas virales.

Las pruebas mediante ELISA, que emplean anticuerpos contra una mezcla de cepas de Norovirus, están disponibles comercialmente, pero adolecen de especificidad y sensibilidad.

Prevención y control de la infección

Los Norovirus son extremadamente infecciosos, y sin tomar precauciones especiales, cada persona con gastroenteritis puede infectar en promedio a otras 14. Si se toman las medidas higiénicas apropiadas, el número puede ser reducido, aunque esto no es suficiente para detener el brote.

El lavarse las manos adecuadamente es el método más efectivo para reducir la difusión del Norovirus. Se recomienda sanear las áreas donde pudiera estar presente.

Curso de la enfermedad

Causa gastroenteritis aguda, que se desarrolla en el paciente entre 24 y 48 h después de haber sido infectado. El número de muertes por Norovirus en Estados Unidos se calcula en alrededor de 300 cada año.

Antigenicidad

Pueden encontrarse relaciones serológicas entre diferentes miembros de la familia, aunque el grado de especificidad antigénica varía según el grado de parentesco.

Trasmisión

Este virus no es trasmitido por un vector, y generalmente se trasmite por vía fecal-oral, pero también puede hacerlo por vía respiratoria.

Susceptibilidad a la enfermedad

En un estudio realizado por investigadores de la Escuela de Medicina de Washington University, de San Luis, Misouri, EU, que se publicó en el *Journal PLoS Pathogens*, de julio 18 de 2008, se sugiere que la proteína MDA-5 puede ser el sensor primario inmune que detecta la presencia de los Norovirus en el cuerpo. Lo interesante del caso es que algunos pacientes tienen variaciones comunes del gen MDA-5 que los puede hacer más susceptibles a la infección por Norovirus.

Propuesta de nuevos grupos taxonómicos

Los virus con morfología característica de Calicivirus han sido identificados en otras especies animales, incluyendo primates, bovinos, mink, cerdos, morsas, delfines, perros, conejos, pollos, reptiles, anfibios e insectos, pero ninguno de ellos ha sido plenamente caracterizado. Los virus de humanos y de otras especies causan gastroenteritis, pero son difíciles de propagar en un cultivo celular.

BIBLIOGRAFÍA

Appleton, H., "Small round viruses: classification and role in food-borne infections", *Ciba Found. Symp.*, **128**:108-25, 1987.

Chadwick, P. R., Beards, G., Brown, D. y cols., "Management of hospital outbreaks of gastro-enteritis due to small roundstructured viruses". *J. Hosp. Infect.*, **45(1)**:1-10, 2000.

Clarke, I. N. y Lambden, P. R., "Organization and expression of calicivirus genes", *J. Infect. Dis.*, **181(2)**:S309-16, 2000.

Goodgame, R., "Norovirus gastroenteritis", *Curr. Gastroenterol Rep.*, **8(5)**:401-8, 2006.

Hedberg, C. W. y Osterholm, M. T., "Outbreaks of food-borne and waterborne viral gastroenteritis", *Clin. Microbiol. Rev.*, **6(3)**:199-210, 1993.

Huang, P., Farkas, T., Marionneau, S. y cols., "Noroviruses bind to human ABO, Lewis, and secretor histo-blood group antigens: identification of 4 distinct strain-specific patterns", *J. Infect. Dis.*, **188(1)**:19-31, 2003.

Huang, P., Farkas, T., Zhong, W. y cols., "Norovirus and histo-blood group antigens: demonstration of a wide spectrum of strain specificities and classification of two major binding groups among multiple binding patterns", *J. Virol.*, **79(11)**:6714-22, 2005.

Hutson, A. M., Atmar, R. L., Graham, D. Y. y Estes, M. K., "Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type", *Journal of Infectious Diseases*, **188(1)**:176-7, 2003.

Jimenez, L. y Chiang, M., "Virucidal activity of a quaternary ammonium compound disinfectant against feline calicivirus: a surrogate for norovirus", *Am. J. Infect. Control.*, **34(5)**:269-73, 2006.

Koopmans, M. y Duizer, E. "Foodborne viruses: an emerging problem", *Int. J. Food Microbiol.*, **90(1)**:23-41, 2004.

Lindesmith, L., Moe, C., Lependu, J. y cols., "Cellular and humoral immunity following Snow Mountain virus challenge", *J. Virol.*, **79(5)**:2900-9, 2005.

Lindesmith, L., Moe, C., Marionneau, S. y cols., "Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection", *Nat. Med.*, **9**(5):548-53, 2003.

McCartney, S. A., Thackray, L. B., Gitlin, L. y cols., "MDA-5 recognition of a murine norovirus", *PLoS Pathogens*, 2008.

Noda, M., Fukuda, S. y Nishio, O. "Statistical analysis of attack rate in norovirus foodborne outbreaks", *Int. J. Food Microbiol.*, **122**:216, 2007.

Parashar, U. D. y Monroe, S. S., "Norwalk-like viruses' as a cause of foodborne disease outbreaks", *Rev. Med. Virol.*, **11(4)**:243-52, 2001.

Prasad, B. V., Crawford, S., Lawton, J. A. y cols., "Structural studies on gastroenteritis viruses", *Novartis Found. Symp.*, **238**:26-37, 2001.

Rockx, B. H., Vennema, H., Hoebe, C. J. y cols., "Association of histo-blood group antigens and susceptibility to norovirus infections", *J. Infect. Dis.*, **191(5)**:749-54, 2005.

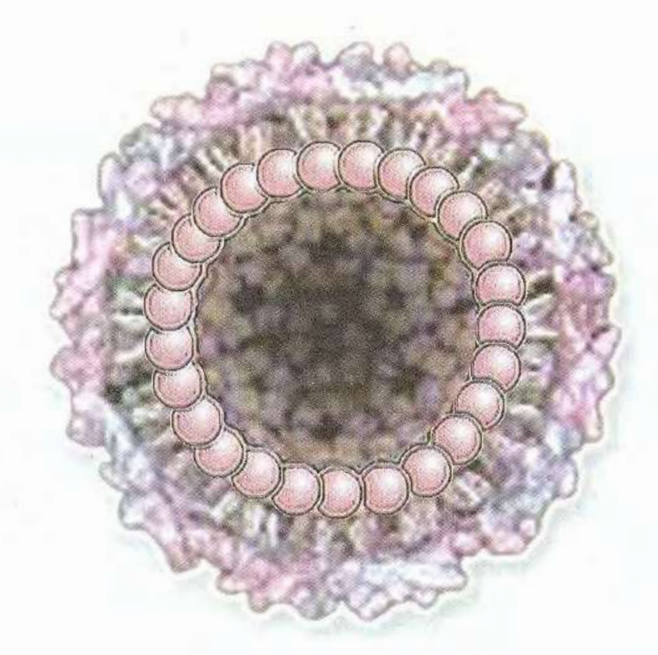
Schuffenecker, I., Ando, T., Thouvenot, D. y cols., "Genetic classification of 'Sapporo-like viruses'", *Arch. Virol.*, **146(11)**:2115-32, 2001.

Shieh, Y., Monroe, S. S., Fankhauser, R. L. y cols., "Detection of norwalk-like virus in shellfish implicated in illness", *J. Infect. Dis.*, **181(2)**:S360-6, 2000.

Vinjé, J., Green, J., Lewis D. C. y cols., "Genetic polymorphism across regions of the three open reading frames of 'Norwalk-like viruses'", *Arch. Virol.*, **145 (2)**:223-41, 2000.

Widdowson, M. A., Sulka, A., Bulens, S. N. y cols., "Norovirus and foodborne disease, United States, 1991-2000", *Emerging Infect. Dis.*, **11**(1):95-102, 2005.

Wilhelmi de Cal, I., Revilla, A., Del Alamo, J. M. y cols., "Evaluation of two commercial enzyme immunoassays for the detection of norovirus in faecal samples from hospitalised children with sporadic acute gastroenteritis", *Clin. Microbiol. Infect.*, **13(3)**:341-3, 2007.





Togavirus

VIRUS DE LA RUBEOLA (*GERMAN MEASLES*)

El virus de la rubeola pertenece a la familia *Togaviridae.* Por muchos años se le había colocado dentro de la familia de los Flavivirus, con base en similitudes en su estructura, características genómicas: ARNss de banda (+), genoma no segmentado y otras; además, porque ambos tipos de virus los trasmite un artrópodo como vector, con excepción del virus de la rubeola, el cual se trasmite vía respiratoria. Este virus no debe confundirse con el que provoca el sarampión.

Sin embargo, debido a las nuevas técnicas de secuenciación y moleculares, se encontraron varias diferencias, de tal modo que los Togavirus se han colocado en una familia separada: los Togaviridae. El nombre *togavirus* se deriva del latín *toga*, que significa abrigo o capa, en referencia a la envoltura del virus.

Entre estas diferencias se pueden anotar las siguientes:

- Los Togavirus contienen genes para proteínas estructurales en el extremo 3' del ARN; por el contrario, los Flavivirus contienen genes para proteínas estructurales en el extremo 5'.
- Los Flavivirus no producen un mensaje subgenómico como los Togavirus lo tienen.
- El genoma viral de los Flavivirus está "sellado" en el extremo 5', pero no está poliadenilado en el extremo 3', como es el caso de los Togavirus.

La infección por rubeola se distinguió de la viruela desde el siglo IX. Esta descripción la hizo el médico árabe llamado Abu Becr (o Rhazes de Baghdad), pero no hay registros de epidemias identificadas como rubeola hasta los siglos XI y XII. La rubeola se consideró como una "enfermedad de la niñez" hasta 1224.

Al médico danés Peter Panum se le dio el crédito de haber establecido los fundamentos básicos de la infección por rubeola y su epidemiología, durante su viaje a las islas Faroe, en 1846, cuando se presentó una epidemia.

Sin embargo, todo cambió en 1941, cuando un oftalmólogo, llamado Normann Gregg, descubrió un gran número de niños con cataratas acompañadas de defectos genéticos y se dio cuenta de que esta alta frecuencia de cataratas venía después de un gran brote de rubeola.

Más tarde, las investigaciones mostraron que el virus de la rubeola podía ser devastador para el

feto si la madre se infectaba durante el embarazo. Estos efectos se llegaron a conocer como "síndrome de la rubeola congénita", el cual se caracteriza por sordera, ceguera, enfermedad cardiaca y, posiblemente, retardo mental.

Las bases moleculares para las causas del "síndrome de la rubeola congénita" no se conocen completamente, pero los estudios in vitro con líneas celulares muestran que el virus tiene un efecto apoptóstico en cierto tipo de células y hay pruebas de que el mecanismo depende del antioncogén p53.

El descubrimiento de Gregg no sólo arrojó luz nueva sobre el conocimiento de la rubeola, sino además dio lugar a la idea de que los virus pueden actuar como teratógenos, lo cual es un tópico de investigación en relación con el virus como el Citomegalovirus y la enfermedad citomegálica congénita, cuyos síntomas varían desde ictericia hasta retardo mental y pérdida de la audición.

El término *measles* deriva del vocablo alemán utilizado para *blister*, o sea, ampolla. Antes de la llegada de la vacuna se presentaban alrededor de 500000 casos de rubeola por año en Estados Unidos, pero a partir de 1963 el número descendió bruscamente a sólo 86 casos en 2001. En los países menos desarrollados, la rubeola todavía ocasiona millones de enfermos y miles de muertes, de las cuales 58 % suceden en África.

Cabe decir que la rubeola permanece como la primera causa de muerte entre los niños malnutridos y se calcula que más de 1000000 mueren anualmente por esta enfermedad en los países subdesarrollados.

El género Rubivirus está constituido por solamente un virus: el de la rubeola, que produce la enfermedad conocida desde principios de 1800. Pertenece a la familia Togaviridae, cuyos miembros comúnmente tienen un genoma del ARN de una sola banda de polaridad positiva, el cual está encerrado en un cápside icosaédrico.

El genoma del ARN tiene una longitud aproximada de 9757 nucleótidos y encifra a dos proteínas no estructurales, además de otras tres estructurales. La proteína del cápside, más dos de las proteínas glucosiladas de la envoltura, las proteínas E1 y E2 son las que constituyen las tres proteínas estructurales.

Estructura

Las partículas de los Togaviridae (viriones) son esféricas, tienen un diámetro de 50 a 70 nm y están cubiertas por una membrana de lípidos (envoltura viral), derivada de la membrana celular del huésped. Tienen proyecciones prominentes (*spikes*) de 6 nm, formadas por las glucoproteínas de la envoltura viral: la E1 y la E2. En el interior de la envoltura lipídica se halla el cápside de 40 nm de diámetro (fig. 11.1).

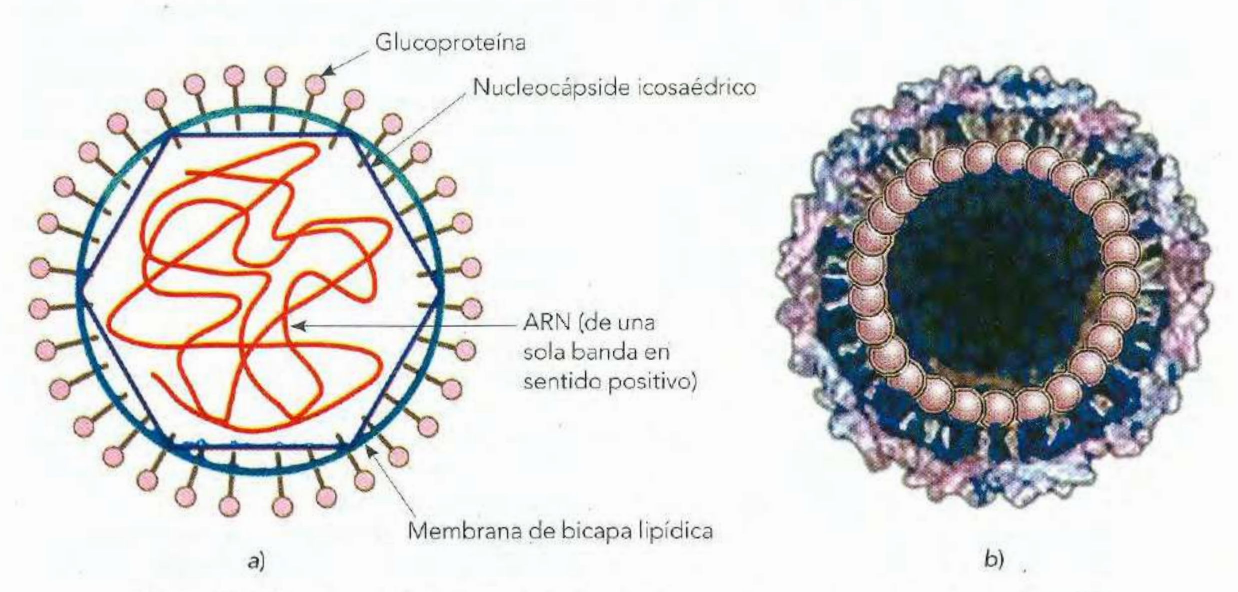


Figura 11.1. Representación del virus de la rubeola (Togavirus) mostrando cuatro de sus principales componentes (*a*); corte transversal (*b*).

Replicación viral

Los Togavirus se unen a la superficie de la célula por medio de receptores específicos y después son capturados por los endosomas. La caída del pH, en el interior del endosoma, libera el área externa de la glucoproteína E1 y permite la fusión de la envoltura viral con la membrana del endosoma. O sea que el cápside, al llegar al citosol, se desintegra y libera el genoma.

Al principio el genoma de ARNss(+) (ARN positivo, de una sola banda) actúa únicamente como molde para la traducción de las *proteínas no estructurales*, las cuales son sintetizadas como una gran poliproteína y después ésta es cortada en proteínas sencillas.

En el caso de las secuencias para las *proteínas estructurales*, primero son replicadas por la ARN polimerasa viral (replicasa) por medio de un ARNss(−) complementario, que utiliza como molde y después traducido por separado un ARN_m corto. Este ARN corto subgenómico es empacado adicionalmente en un virión.

O sea que la traducción de la información genética para las proteínas estructurales, produce primero un polipéptido grande (110 Da) que es cortado por una endoproteasa para dar E1, E2 y la proteína del cápside.

El complejo E1 · E2 heterodimérico llega al aparato de Golgi desde donde se lleva a cabo la gemación de los nuevos viriones. Por otra parte, las proteínas del cápside permanecen en el citoplasma e interactúan con el ARN genómico, formando juntos el cápside (fig. 11.2).

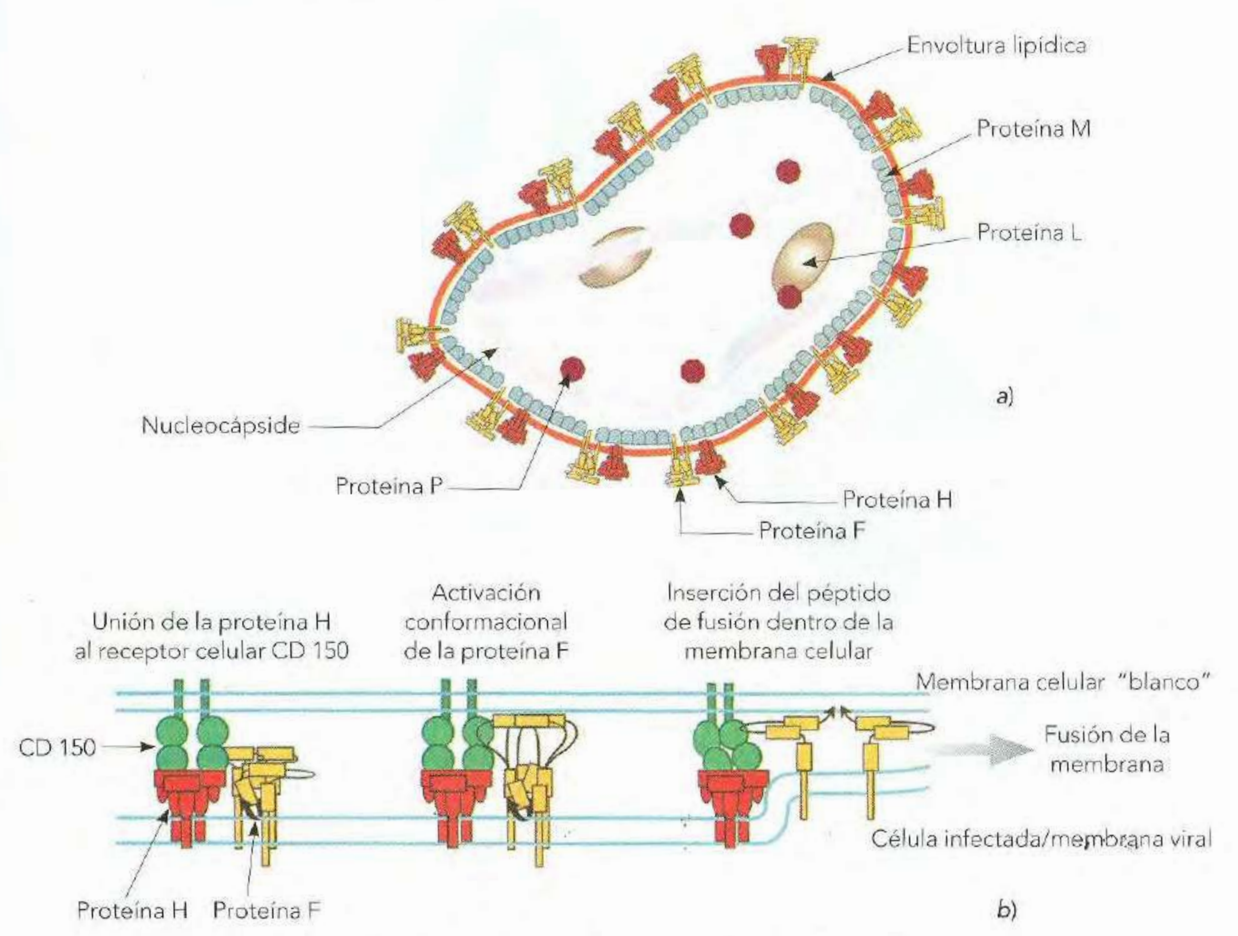


Figura 11.2. Representación esquemática del virus de la rubeola (*a*); modelo del mecanismo de fusión de dicho virus con la membrana del huésped y cambios conformacionales dentro de la proteína F. La proteína H participa en la unión de los viriones con la proteína receptora de la superficie celular, CD 150 (*b*). (Tomado de S. Schneider-Schaulies and V. der Meulen.)

Patogénesis

Los humanos son el único huésped reservorio conocido del virus de la rubeola, con una trasmisión posnatal de persona a persona que se lleva a cabo directamente o por aerosoles con las secreciones de personas infectadas.

El virus seguramente se multiplica en las células del tracto respiratorio, extendiéndose a los nódulos linfáticos, y de ahí la viremia se extiende a los órganos blanco, como el bazo. Después de aproximadamente siete días de la infección el virus puede detectarse en la sangre y en las secreciones respiratorias.

La viremia desaparece poco después del comienzo de la erupción, lo que está asociado con la aparición de los anticuerpos neutralizantes circulantes. Sin embargo, los virus continúan arrojándose desde el tracto respiratorio hasta por 28 días (fig. 11.3).

Síntomas

La infección por rubeola comienza durante los primeros días con una fiebre ligera (37.2-37.8 °C) y la erupción cutánea parece como cualquier otra erupción de tipo viral, ya sea como manchas ligeramente rojas o de color rosa y puede dar comezón que dura hasta tres días.

Otros síntomas (comunes en jóvenes y adultos) incluyen jaqueca, pérdida de apetito, conjuntivitis

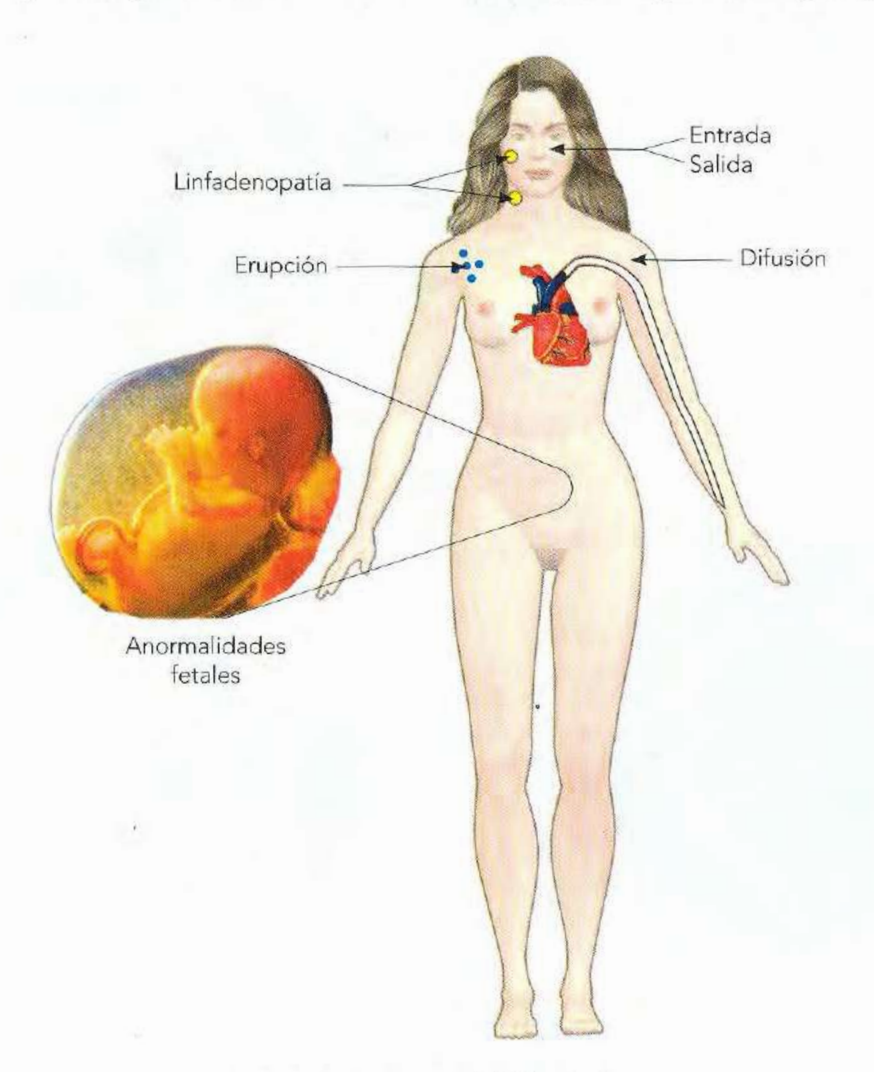


Figura 11.3. Patogénesis de la rubeola.

ligera, congestión nasal, nódulos linfáticos inflamados y dolor en las articulaciones, especialmente en las mujeres. Sin embargo, la mayor parte los pacientes tienen muy pocos síntomas o ninguno.

La infección, en los primeros meses del embarazo, da la oportunidad en ese periodo para la invasión de la placenta y subsecuente a una infección fetal.

Durante la infección, el virus puede multiplicarse y dañar cualquier órgano o sistema. Los estudios en cultivos celulares muestran que el virus produce anormalidades cromosómicas, disminuye el índice de crecimiento celular y causa lisis y muerte de algunos tipos de células.

Además de la infección por rubeola, se induce angiopatía de los tejidos placentarios y embrionarios, causando interferencia con el aporte de sangre fetal y comprometiendo el crecimiento y/o la formación del feto.

Complicaciones

Si un paciente tiene una alteración en la respuesta del sistema immune celular, entonces el virus continúa replicándose en los pulmones, provocando una pulmonía de las células multinucleadas gigantes, conocida también como "neumonía de Hecht". Esta es una enfermedad rara, pero a menudo fatal.

Como el virus se multiplica en el epitelio de la nasofaringe, oído medio y pulmones, todos estos sitios son susceptibles a una infección secundaria bacteriana, por lo que es común que se presenten una otitis media y una neumonía bacteriana.

La inmunidad celular es una respuesta que no involucra a los anticuerpos o al complemento, si no más bien a la activación de los macrófagos, células "asesinas naturales" NK y linfocitos T, además de la liberación de varias citocinas en respuesta a un antígeno.

El curso de la enfermedad resulta afectado por el estado nutricio del paciente y por la posibilidad de recibir una atención médica. La rubeola todavía es una grave amenaza en los países subdesarrollados, y por varios estudios se sabe que en ciertas áreas existe severa deficiencia de vitamina A, y un tratamiento con esta vitamina, en niños con rubeola, resulta en una reducción de la morbilidad y mortalidad. La complicación por neumonía llega a alcanzar hasta 60 % de los fallecimientos por rubeola.

Tratamiento

La vacuna contra la rubeola fue desarrollada en 1969, pero más tarde se combinó en una mezcla de tres virus atenuados, para ser administrados por medio de una sola inyección, en la inmunización contra sarampión, parotiditis (paperas) y rubeola (MMR) (*measles, mumps and rubella*, por sus siglas en inglés).

Se recomienda una primera dosis de vacuna entre los 12 a 15 meses de edad, ya que si se administra antes, el receptor no desarrolla una respuesta inmune vigorosa.

Después, a la edad de cuatro a seis años se requiere una segunda vacunación, antes de que el infante ingrese a preescolar o al primer año de primaria, esto reduce la proporción de personas que permanecen susceptibles a la infección debido a una falla de la primera vacuna. La vacuna confiere una inmunidad a largo término.

La inmunoglobulina sérica puede utilizarse en pacientes en riesgo durante una epidemia; esto es en los que tengan menos de un año de edad o con un deterioro en la inmunidad celular.

No existe un tratamiento antiviral estándar para la rubeola, aunque la ribavirina ha mostrado tener efecto en la disminución de la replicación viral in vivo y podría disminuir la severidad de la rubeola aguda.

Posiblemente, un tratamiento más prometedor para la infección sería la administración de altas dosis de vitamina A, inclusive en individuos que no tengan deficiencia de ésta.

BIBLIOGRAFÍA

Best, J. M. "Rubella", *Semin. Fetal. Neonatal. Med.*, **12(3)**:182-92, 2007.

Best, J. M., Cooray, S. y Banatvala, J. E., "Rubella in Topley and Wilson's", *Microbiology and Microbial Infections*, **2**:45, págs. 960-92, 2005.

Cooper, L. Z., *Congenital Rubella in the United States*, en Krugman, S. y Gershon, A. (dirs.), "Symposium on Infections of the Fetus and Newborn Infant", Nueva York, Alan R. Liss Inc., pág. 1, 1975.

Danovaro-Holliday, M. C., LeBaron, C. W., Allensworth, C. y cols., "A large rubella outbreak with spread from the workplace to the community", *JAMA*, **284(21)**:2733-9, 2000.

Dayan, G. H., Castillo-Solórzano, C., Nava, M. y cols., "Efforts at rubella elimination in the United States: the impact of hemispheric rubella control", *Clin. Infect. Dis.*, **43(3)**:S158-63, 2006.

De Santis, M., Cavaliere, A. F., Straface, G. y Caruso, A., "Rubella infection in pregnancy", *Reprod. Toxicol.*, **21(4)**:390-8, 2006.

Edlich, R. F., Winters, K. L., Long, W. B. y Gubler, K. D. "Rubella and congenital rubella (German measles)", *J. Long. Term. Eff. Med. Implants*, **15(3)**:319-28, 2005.

Forrest, J. M., Turnbull, F. M., Sholler, G. F. y cols., "Gregg's congenital rubella patients 60 years later", *Med. J. Aust.*, **177(11-12)**:664-7, 2002.

Freij, B. J., South, M. A. y Sever, J. L., "Maternal rubella and the congenital rubella syndrome", *Clin. Perinatol.*, **15(2)**:247-57, 1988.

Frey, T. K., "Molecular biology of rubella virus", *Adv. Virus Res.*, **44**:69-160. 1994.

Honeyman, M. C., Dorman, D. C., Menser, M. A. y cols., "HL-A antigens in congenital rubella and the role of antigens 1 and 8 in the epidemiology of natural rubella", *Tissue Antigens*, **5(1)**:12-8, 1975.

Khandekar, R., Sudhan. A., Jain, B. K. y cols., "Pediatric cataract and surgery outcomes in Central India: a hospital based study", *Indian J. Med. Sci.*, **61(1)**:15-22, 2007.

Lee, J. Y. y Bowden, D. S., "Rubella virus replication and links to teratogenicity", *Clin. Microbiol. Rev.*, **13(4)**:571-87, 2000.

Leonard, V. H., Sinn, P. L., Hodge, G. y cols., "Measles virus blind to its epithelial cell receptor remains virulent in rhesus monkeys but cannot cross the airway epithelium and is not shed", *J. Clin. Invest.*, **118(7)**:2448-2458, 2008.

Parker, A., Staggs, W., Dayan, G. y cols., "Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States", *N. Engl. J. Med.*, **355(5)**:447-55, 2006.

Plotkin, S. A., "Rubella eradication", *Vaccine*, **19(25-26)**:3311-9, 2001.

Reef, S. "Rubella mass campaigns", *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **304**:221-9, 2006.

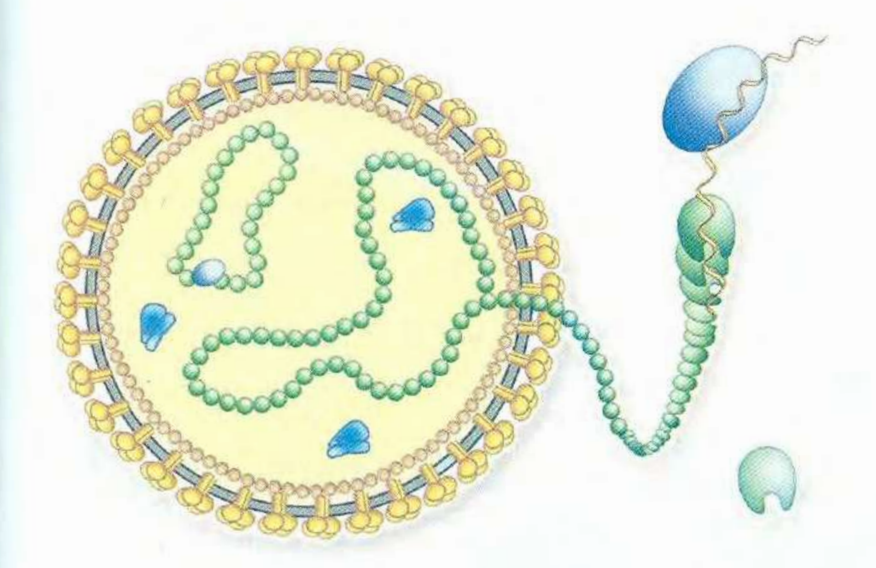
Reef, S. E., Frey, T. K., Theall, K. y cols. "The changing epidemiology of rubella in the 1990s: on the verge of elimination and new challenges for control and prevention", *JAMA*, **287(4)**:464-72, 2002.

Richardson, M., Elliman, D., Maguire, H. y cols., "Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools", *Pediatr. Infect. Dis. J.* **20(4)**:380-91, 2001.

Siegel, M., Fuerst, H. T. y Guinee, V. F., "Rubella epidemicity and embryopathy. Results of a long-term prospective study", *Am. J. Dis. Child.*, **121(6)**:469-73, 1971.

Weisinger, H. S. y Pesudovs, K., "Optical complications in congenital rubella syndrome", *Optometry*, **73(7)**:418-24, 2002.

Wesselhoeft, C., "Rubella and congenital deformities", *N. Engl. J. Med.*, **240(7)**:58-61, 1949.



12

Arenavirus

VIRUS DE LASSA

Este virus pertenece a la familia *Arenaviridae*. La fiebre de Lassa es viral, hemorrágica y aguda. Se describió por primera vez en 1969, después de que una enfermera murió de un padecimiento desconocido, en una misión en el pueblo de Lassa, en Nigeria. Después, la enfermera que la había atendido también murió y otra tercera, que ayudó en la autopsia, se enfermó y se recuperó al emplear en ella un tratamiento intensivo.

Los virólogos de la Universidad de Yale, que aislaron el virus de la sangre de esta última enfermera, al estar expuestos varios de ellos también enfermaron gravemente y uno de los técnicos de laboratorio murió. Por esto al agente causal se le llamó virus de Lassa.

La infección es endémica en los países de África Occidental, y causa anualmente miles de casos y decesos. Los brotes de la enfermedad se han observado también en Liberia, Sierra Leona, Guinea y África Central, pero se piensa que puede existir en el Congo, Malí y Senegal (fig. 12.1).

El hospedero primario de los Arenavirus es un ratón del género *Mastomys natalensis*, endógeno del sub-Sahara africano. Generalmente, los humanos se infectan por medio de las heces y orina de estos roedores infectados.

A finales de 2008 un grupo de investigadores de la Universidad de Columbia, en Estados Unidos, y otras instituciones de Sudáfrica, descubrieron un nuevo virus responsable de una fiebre hemorrágica asociada a un Arenavirus de África; un ejemplo de virus de este tipo no había sido identificado en casi cuatro décadas.

Un análisis genético detallado de este nuevo Arenavirus ha permitido llamarlo *Lujovirus*, por haber brotado en Lusaka, Zambia y Johanesburgo, Sudáfrica.

El Lujovirus, cuando todavía no estaba totalmente identificado, se estudió usando extractos genéticos de sangre y de hígado de víctimas infectadas por el virus y se halló que estaba bastante distante de una relación con el virus Lassa y el de la coriomeningitis linfocítica (LCMV).

EL VIRIÓN

El virus de Lassa pertenece a la familia Arenaviridae y se le clasifica como Arenavirus de ARN de una sola banda segmentada (fig. 12.2).

Su nucleocápside es una partícula envuelta, que varía de diámetro desde 60 a 300 nm, con un tamaño aproximado de 92 nm. En su envoltura se aprecia un gran número de proyecciones en forma

N
W
E
S
Malí
Senegal
Guinea
Sierra Leona
Liberia
Nigeria
República Africana Central
Congo
Océano Atlántico
Brotes de fiebre de Lassa
Prueba serológica de infección humana
0 km 800

Figura 12.1. Distribución de los brotes de fiebre por el virus de Lassa en algunos países de África Central.

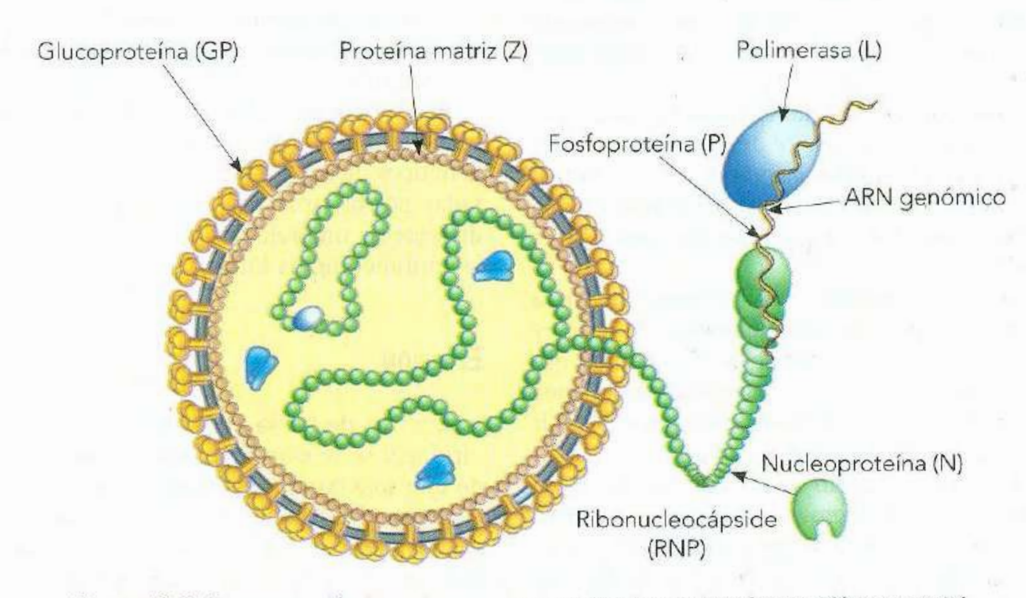


Figura 12.2. Representación de un Arenavirus envuelto, el cual tiene forma esférica y un diámetro de 60 a 300 nm. En la superficie se aprecia la glucoproteína (GP) en pequeñas esferas de color amarillo, la proteína matriz Z, la nucleoproteína, en color verde, y la polimerasa (L).

de bastón formadas de glucoproteína (GP) y, en el interior, dos segmentos de ARN, el S y el L.

Genoma de los Arenavirus

Los genes están orientados en ambos sentidos, negativo y positivo, en los dos segmentos genómicos de ARN, uno pequeño de 3.4 kb, el S (*small*) y otro grande de 7.2 kb, el L (*large*), en una estrategia llamada "ambos-sentidos". El genoma completo consiste de aproximadamente 10 000 a 11 000 nucleótidos. Cada segmento forma un círculo por medio de puentes de hidrógeno en sus terminaciones.

El ARN, en sentido negativo, no es infeccioso. Una propiedad única del genoma del Arenavirus es su capacidad de ambos sentidos (*ambisense*). El ARN no está ni cubierto ni poliadenilado y está contenido en una nucleocápside helicoidal (fig. 12.3).

El virus de Lassa tiene proyecciones de glucoproteína sobre su superficie. Contiene un genoma de ARN en ambos sentidos que encifra:

- La glucoproteína precursora GPC.
- La nucleoproteína N.
- La polimerasa L.
- La proteína Z, que es la más abundante y tiene la capacidad determinante para la liberación de la partícula viral.

Los Arenaviridae están relacionados con otros virus de ARN de banda negativa y segmentada, como los Bunyaviridae y Orthomyxoviridae, con los cuales comparten características básicas del ciclo de replicación.

Pero con base en la filogenia obtenida de la secuencia conservada de aminoácidos, de las ARN polimerasas de ARN viral, los Arenaviridae parecen estar más estrechamente emparentados con el género Nairovirus de la familia Bunyaviridae (fig. 12.4).

La familia Arenaviridae toma su nombre del latín *arenosus*, que significa arena, debido a la apariencia arenosa de las riboproteínas dentro del virión. Estas estructuras, parecidas a ribosomas, las adquiere del huésped durante el proceso de gemación, pero su función aún no está clara.

Actualmente, la familia Arenaviridae comprende 23 especies de virus y se divide filogenética y geográficamente en dos principales complejos, el del Viejo Mundo (África, Europa y Asia) y del Nuevo Mundo (Norte y Sudamérica). Además, se toman en cuenta sus propiedades antigénicas:

1. Los del Viejo Mundo constituyen el prototipo de Arenavirus: el *Lassa-linfocitic coriomeningitis virus serocomplex* (LCMV), el virus Lassa, el virus Mopeia, el virus Mobala y el virus Ippy.
2. El serocomplejo Tacaribe, que pertenece al complejo del Nuevo Mundo, es el más grande e incluye a los virus Tacaribe, Pichinde, Junin, Machupo, Sabiá y Guanarito.

Epidemiología

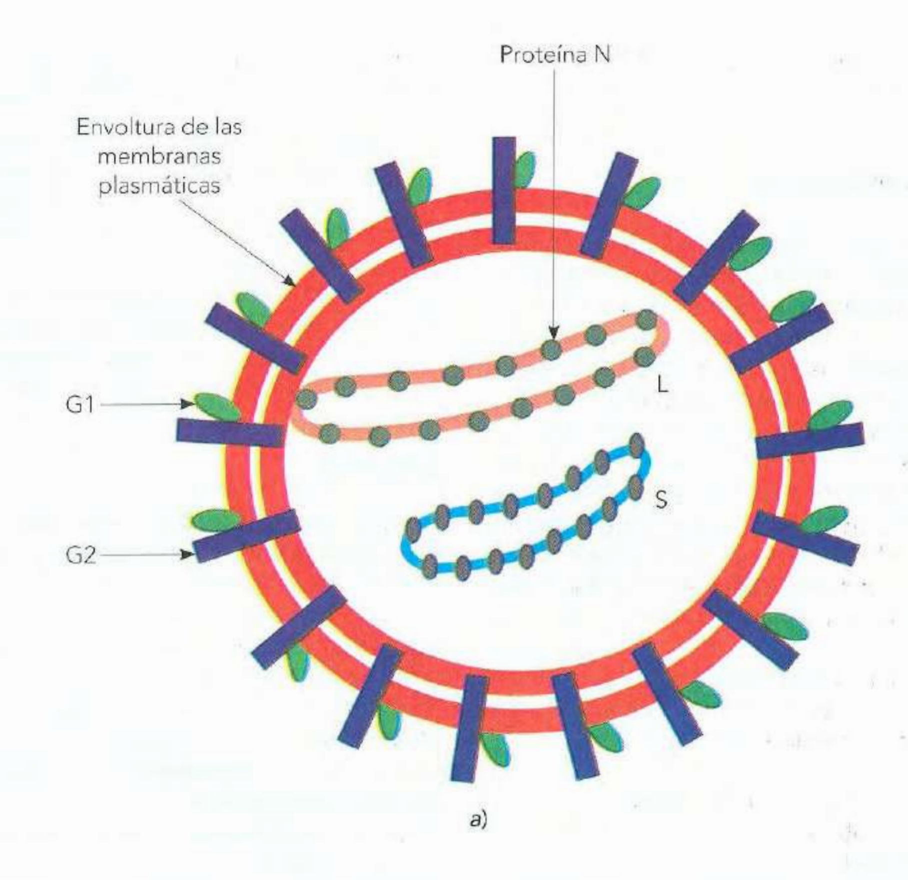
Los Arenavirus infectan a los mamíferos y pueden causar infecciones crónicas en los roedores de Europa, África y América. Los roedores son a menudo los huéspedes de laboratorio que se escogen para aislar a estos virus, y en realidad todo reservorio de un Arenavirus es un roedor.

El virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) se ha aislado de los mosquitos, pero no existe una indicación relevante de que un artrópodo sea huésped del ciclo replicativo de los Arenavirus en la naturaleza. A la larga, los roedores infectados pueden trasladarse desde su propio hábitat e invadir las viviendas de los humanos (véase cuadro 12.1).

Cuando los humanos entran en contacto con los virus excretados, el resultado es una severa infección. Inclusive, los primates no humanos pueden sufrir consecuencias fatales por la infección de Arenavirus, los cuales se sabe son patógenos humanos.

La epidemiología de las enfermedades por Arenavirus depende de los patrones de infección en los huéspedes reservorios y de los factores que ponen en contacto al hombre con los roedores, o con su saliva y orina. Los humanos son primeramente infectados con el virus Lassa, ya sea por comer ratas infectadas, o alimentos contaminados con excreciones de ratas. La trasmisión del Lassa de persona a persona puede suceder únicamente vía contacto directo, como puede ser por piel contaminada, sangre infectada o por aerosol.

Algunos estudios indican que de 300 000 a 500 000 casos de fiebre Lassa y 5000 decesos ocurren anualmente en África Occidental. El índice de fatalidad es de 1 hasta 15 % entre pacientes hospitalizados. La muerte se presenta generalmente dentro de las dos primeras semanas del comienzo de la enfermedad en los casos fatales. El padeci-



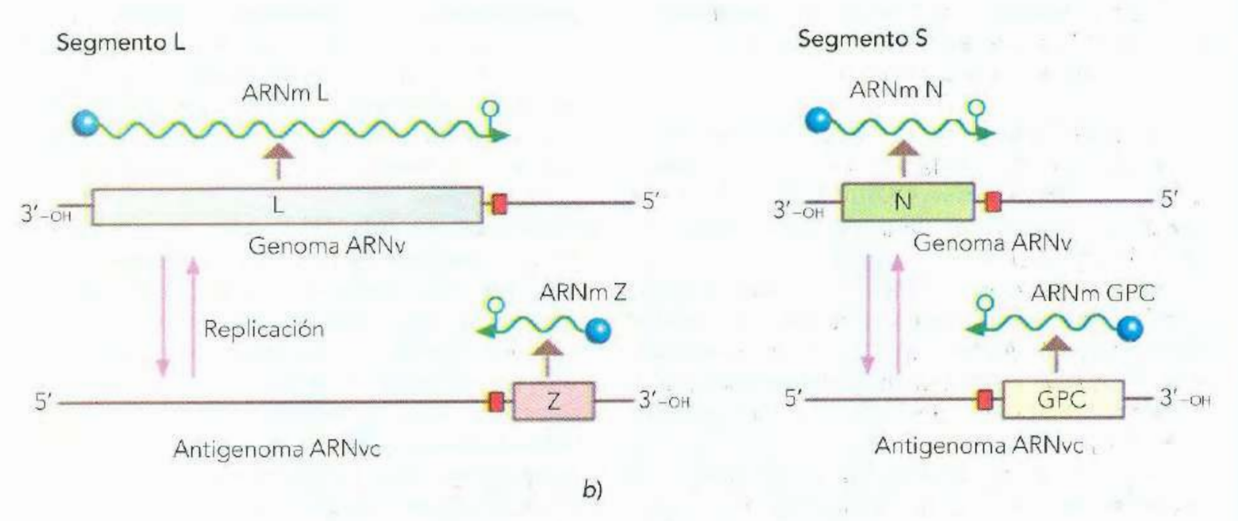


Figura 12.3. Esquema de una partícula de Arenavirus. La glucoproteína G1 interviene en la unión del virus al huésped a través del camino endosomal. La glucoproteína G2 es una proteína que dirige la fusión de las membranas viral y celular, para que el nucleocápside entre en el citoplasma. Dos segmentos del genoma lineal de ARN de banda negativa, el L (*large*) de 7.5 kb, y el S (*small*) de 3.5 kb (*a*). Obsérvénse dos secciones de la figura en la que aparecen en forma detallada los segmentos L y S en sus funciones de transcripción y replicación (*b*).



Figura 12.4. Micrografía electrónica de trasmisión (TEM) de varios viriones del virus de Lassa cerca de algunos restos celulares. [Fuente: Biblioteca de Imágenes de Salud Pública del Control Disease Center (CDC).]

miento es especialmente severo al final del embarazo, presentándose la muerte de la madre o la pérdida del feto en 80 % de los casos durante el tercer trimestre.

La fiebre de Lassa ocurre en todas las edades, tanto en hombres como en mujeres. Las personas que están en mayor riesgo son las que viven en el área rural donde se hallan los roedores Mastomys (rata), especialmente en lugares de escasa higiene o en hacinamientos.

Arenavirus asociados con enfermedades humanas

La mayoría de los Arenavirus son infecciosos para los humanos que trabajan en los laboratorios o residentes de áreas endémicas que pueden estar expuestos; sin embargo, en varios casos de infecciones clínicas, esto no se ha observado.

Únicamente seis de los 19 tipos de Arenavirus están asociados con una enfermedad en los humanos. La patogénesis por Arenavirus se cree que está relacionada con una replicación inicial en el sitio de la infección, la cual generalmente se lleva a cabo por una exposición al aerosol en el pulmón (cuadro 12.2).

Cuadro 12.2. Arenavirus asociados con enfermedades en los humanos.

Virus	*Enfermedad*	*Distribución geográfica*
De la LCMV	Meningitis y malformaciones congénitas	Europa, América
Lassa	Fiebre hemorrágica	África Occidental
Junin	Fiebre hemorrágica de Argentina	Argentina
Machupo	Fiebre hemorrágica de Bolivia	Bolivia
Guanarito	Fiebre hemorrágica	Venezuela
Virus Sabiá	Fiebre hemorrágica de Brasil	Brasil

Cuadro 12.1. Arenavirus y vectores.

Virus	*Vector*	*Distribución*
De la coriomeningitis linfocítica	Ratón doméstico	Mundial
Lassa	Rata (*Mastomys natalensis*)	África Occidental
Junin	Ratón "Corn" (*Calomys musculinus*)	Argentina
Machupo	Ratón "Vesper" (*Calomys callosus*)	Bolivia
Guanarito	Ratón "Cane" (*Zygodontomys brevicauda*)	Venezuela
Sabiá	Desconocido	Brasil
Tacaribe	Murciélago (Artibeus)	Trinidad
Flexal	Rata "Rice" (Oryzomys)	Brasil
Whitewater Arroyo	Rata "Word" (Neotoma)	California, EU

Recientemente se detectó el virus "Whitewater Arroyo", asociado con casos fatales de infección en California, EUA.

Los Arenavirus que causan fiebre hemorrágica viral están incluidos en la lista de patógenos categoría A, considerados como agentes selectos definidos por la CDC de un nivel 4 de bioseguridad.

Los análisis filogenéticos muestran que los virus de Lassa comprenden cuatro líneas, tres de las cuales se hallan en Nigeria y la cuarta en Guinea, Liberia y Sierra Leona. En años recientes esta enfermedad se extendió de las regiones donde es endémica a otras partes del mundo.

PROPIEDADES ÚNICAS DEL *AMBISENSE*

Al procedimiento para transformar células por medio de ácido nucleico viral se le conoce como transfección. Tiempo después se supo que la capacidad para transfectar una célula en forma productiva correspondía al "sentido" o polaridad del ARN.

En el caso de los virus, como el de la polio, cuyo genoma consiste de un mensaje con sentido (+) (o sentido positivo) los ARN de una sola banda eran los únicos capaces de transfectar células permisivas en forma productiva.

Los otros virus, como el de la influenza, mostraron tener genomas que contenían como complemento al ARNm. En la mayoría de los casos, el factor faltante era la ausencia de la polimerasa viral, la cual permitiera al ARN complementario ser transcrito en un mensaje.

Se han presentado varias complicaciones con este sistema de clasificación, entre ellas las siguientes:

1. Se demostró que los Retrovirus contienen un genoma con un mensaje de ARN de una sola banda, el cual no es infeccioso. Estos virus requieren una transcriptasa reversa para llevar a cabo su complicado ciclo de replicación.
2. Una complicación análoga es el sentido de los Reovirus, los cuales contienen un mensaje de ARN como parte de su genoma de doble banda. La separación enzimática de las bandas, empleando una proteína viral, debe ser esencial para la traducción.
3. Algunos ARNss negativos (el ARNss no es infeccioso) han mostrado ser *ambisense* y esta es una situación en la cual tanto el genoma como su complemento contienen alguna información encifrada.

Debe tenerse en cuenta que la traducción opuesta siempre se lleva a cabo en la dirección 5' hacia 3', o sea, que las dos bandas son traducidas en ambas direcciones. Estrictamente hablando, cada banda tiene regiones de polaridad + y −, por tanto, son *ambisense*.

La propiedad de "ambos sentidos" se encuentra en la familia Arenaviridae y en un género de la familia Bunyaviridae, en especial en los Flebovirus. De todos modos, es conveniente clasificar a estos virus con los de ARNss negativo, ya que se parecen en cuanto a estructura e infectividad viral.

BIBLIOGRAFÍA

Beyer, W. R., Popplau, D., Garten, W. y cols., "Endoproteolytic processing of the lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein by the subtilase SKI-1/S1P", *J. Virol.*, **77**:2866-2872, 2003.

Borden, K. L. B., Campbell Dwyer, E. J. y Salvato, M. S., "An Arenavirus RING (zinc-binding) protein binds the oncoprotein promyelocyte leukemia protein (PML) and relocates PML nuclear bodies to the cytoplasm", *J. Virol.*, **72**:758-766, 1998.

Borden, K. L., Campbell Dwyer, E. J., Carlile, G. W. y cols., "Two RING finger proteins, the oncoprotein PML and the Arenavirus Z protein, colocalize with the nuclear fraction of the ribosomal P proteins", *J. Virol.*, **72**:3819-3826, 1998.

Caldwell, S. E. y Lyles, D. S., "Dissociation of newly synthesized Sendai viral proteins from the cytoplasmic surface of isolated plasma membranes of infected cells", *J. Virol.*, **57**:678-683, 1986.

Chong, L. D. y Rose, J. K., "Membrane association of functional vesicular stomatitis virus matrix protein in vivo", *J. Virol.*, **67**:407-414, 1993.

Cornu, T. I. y De la Torre, J. C., "RING finger Z protein of lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) inhibits transcription and RNA replication of an LCMV S-segment minigenome", *J. Virol.*, **75**:9415-9426, 2001.

Garcin, D., Rochat, S. y Kolakofsky, D., "The Tacaribe Arenavirus small zinc finger protein is required for both mRNA synthesis and genome replication", *J. Virol.*, **67**:807-812, 1993.

Lecompte, E., Ter Meulen, J., Emonet, S. y cols., "Genetic identification of Kodoko virus, a novel Arenavirus of the African pigmy mouse (*Mus Nannomys minutoides*) in West Africa", *Virology*, **364(1)**:178-183, 2007.

Lenz, O., Ter Meulen, J., Feldmann, H. y cols., "Identification of a novel consensus sequence at the cleavage site of the Lassa virus glycoprotein", *J. Virol.*, **74**:11418-11421, 2000.

Lenz, O., Ter Meulen, J., Klenk, H. D. y cols., "The Lassa virus glycoprotein precursor GP-C is proteolytically processed by subtilase SKI-1/S1P", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **98**:12701-12705, 2001.

McCormick, J. B., King, I. J., Webb, P. A. y cols., "A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever", *J. Infect. Dis.*, **155**:445-455, 1987.

McCormick, J. B., Webb, P. A., Krebs, J. W. y cols., "A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa fever", *J. Infect. Dis.*, **155**:437-444, 1987.

Salvato, M., Shimomaye, E. y Oldstone, M. B., "The primary structure of the lymphocytic choriomeningitis virus L gene encodes a putative RNA polymerase", *Virology*, **169**:377-384, 1989.

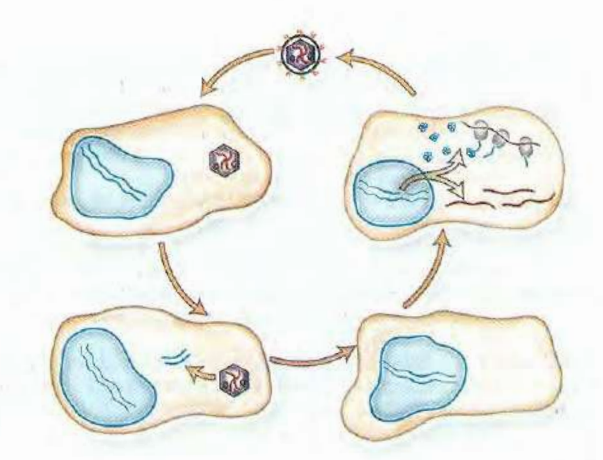
Salvato, M. S., Schweighofer, K. J., Burns, J. y Shimomaye, E. M., "Biochemical and immunological evidence that the 11 kDa zinc-binding protein of lymphocytic choriomeningitis virus is a structural component of the virus", *Virus Res.*, **22**:185-198, 1992.

Salvato, M. S. y Shimomaye, E. M., "The completed sequence of lymphocytic choriomeningitis virus reveals a unique RNA structure and a gene for a zinc finger protein", *Virology*, **173**:1-10, 1989.

Strecker, Thomas y cols., "Lassa Virus Z Protein Is a Matrix Protein Sufficient for the Release of Virus-Like Particles", *J. Virol.*, **77(19)**:10700-10705, 2003.

13

Retrovirus



VIRUS DEL SARCOMA DE ROUS, DE LA LEUCEMIA Y DEL SIDA

En la mayoría de los seres vivos el flujo de la información genética parte de la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN), donde se halla la información encifrada en clave y de ahí es copiada en forma de ARN mensajero (ARNm), el cual sirve como intermediario para la formación de proteínas, que son las moléculas funcionales de la célula:

ADN → ARMm → Proteína

Por mucho tiempo se aceptó que la información fluía únicamente en esta dirección y a esto se le conoció como el "dogma central" de la biología molecular. Sin embargo, a partir de 1964, Howard Temin, de la Universidad de Wisconsin, encontró que ciertos tumores causados por el virus de ARN, como el sarcoma de Rous, se podían bloquear mediante inhibidores, tanto de la síntesis como de la transcripción de la molécula de ADN.

Por lo anterior, estos virus deben utilizar el ARN viral como molde para fabricar primero ADN, el cual, una vez integrado a los cromosomas de las células hospederas, servirá de base para la replicación viral. Acerca de este tema, Temin propone que dentro del ciclo del Retrovirus existe una fase intermedia en forma de ADN equivalente a un Provirus.

Los Retrovirus

Los Retrovirus pertenecen a la familia de los *Retroviridae*. Comprenden una gran familia de diversas clases de virus de ARN de tipo envuelto y que se definen como denominadores taxonómicos, que incluyen: estructura, composición y propiedades replicativas.

Los viriones miden de 80-100 nm de diámetro y en su envoltura lipídica quedan expuestas las glucoproteínas virales (fig 13.1). El virión de ARN es lineal de 7-12 kb, de una sola banda, no segmentado y de polaridad positiva. La forma y la localización del núcleo interno proteínico son características de varios géneros de la familia.

a) El gen *gag*, que encifra al antígeno específico de grupo, a la matriz viral (MA), al cápside (CA) y a las nucleoproteínas (NC) del virus.
b) El gen *pol* (polimerasa) que encifra a la transcriptasa reversa (RT), a la proteasa (PR) y a la integrasa (IN).
c) El gen *env* (*envelope*) que encifra a la glucoproteína de la cubierta retroviral (SU) y a la poliproteína transmembranal (TM).

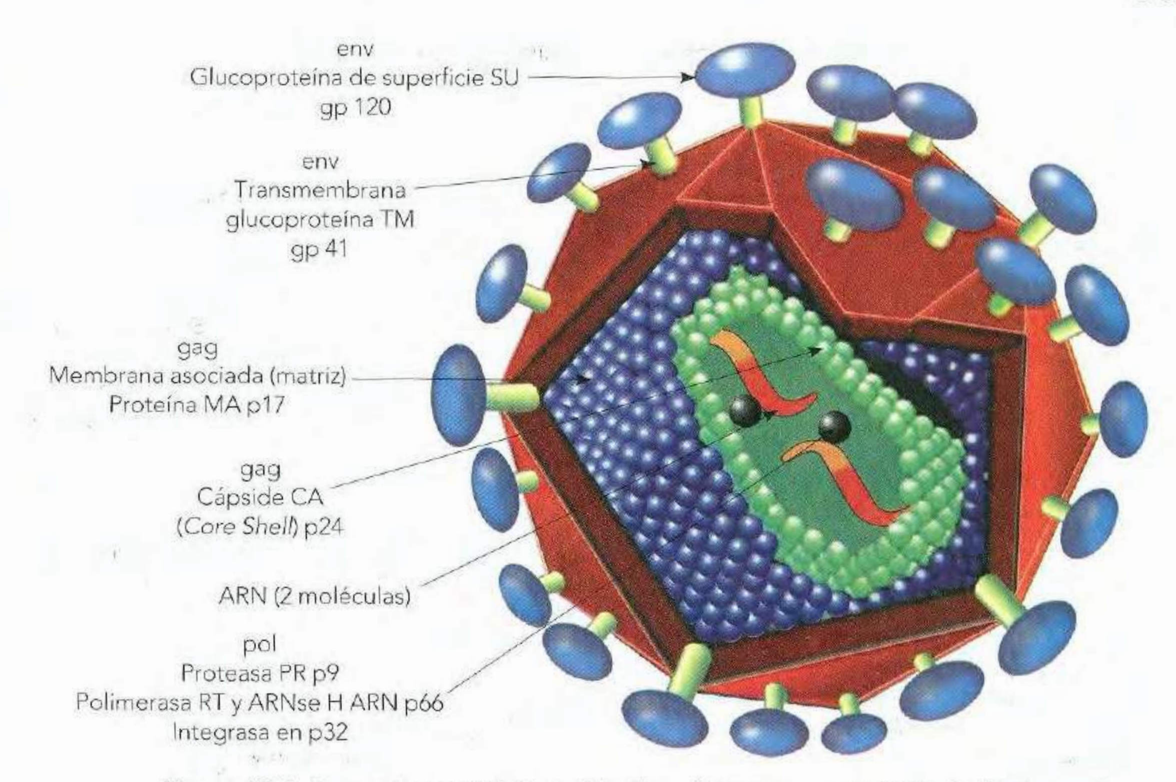


Figura 13.1. Vista tridimensional de un Retrovirus. Generalmente, el genoma contiene tres marcos de lectura abiertos (*Opening Reading Frames*), que encifran proteínas, las cuales pueden encontrarse en el virus maduro.

En la figura 13.1 se muestran las dos copias del genoma de ARN como "asas" unidas a nucleoproteínas.

Los Retrovirus se pueden subdividir en siete grupos, de acuerdo con las relaciones evolutivas, cada uno con el rango taxonómico de género (cuadro 13.1).

Cuadro 13.1. Género y especie de los Retrovirus.

Género	*Especie de virus*
Alfa-Retrovirus	De la leucosis aviar
Beta-Retrovirus	Tumor mamario del ratón
Gamma-Retrovirus	De la leucemia murina De la leucemia felina
Delta-Retrovirus	De la leucemia bovina Linfotrópico T humano
Épsilon-Retrovirus	Del sarcoma de la piel Walleyge
Lentivirus	De la inmunodeficiencia humana De la inmunodeficiencia de los felinos y simios
Espumavirus	Espumoso del chimpancé

Estos virus estuvieron previamente divididos en tres subfamilias (Oncovirinae, Lentivirinae y Spumavirinae), pero de acuerdo con el conocimiento actual, dicha clasificación ya no es la adecuada, la que se acepta se menciona en la figura 13.2.

Cinco de estos grupos representan Retrovirus con potencial oncógeno (originalmente llamados Oncovirus), los otros dos grupos son los Lentivirus y los Espumavirus.

El Lentivirus (*lenti* en latín significa lento), es del género de los virus lentos de la familia Retroviridae, que se caracteriza por un periodo de incubación largo. Los Lentivirus vierten una cantidad importante de información genética al interior del ADN de la célula hospedera, de tal modo que son uno de los más eficientes vectores para transferir genes, ejemplos de estos Lentivirus son el VIH, el virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV) y de los felinos (FIV).

Se reconocen cinco grupos séricos de Lentivirus, de acuerdo con los hospederos a los cuales se hallen asociados (primates, borregos y cabras, caballos, gatos y bovinos). Los Lentivirus de los pri-

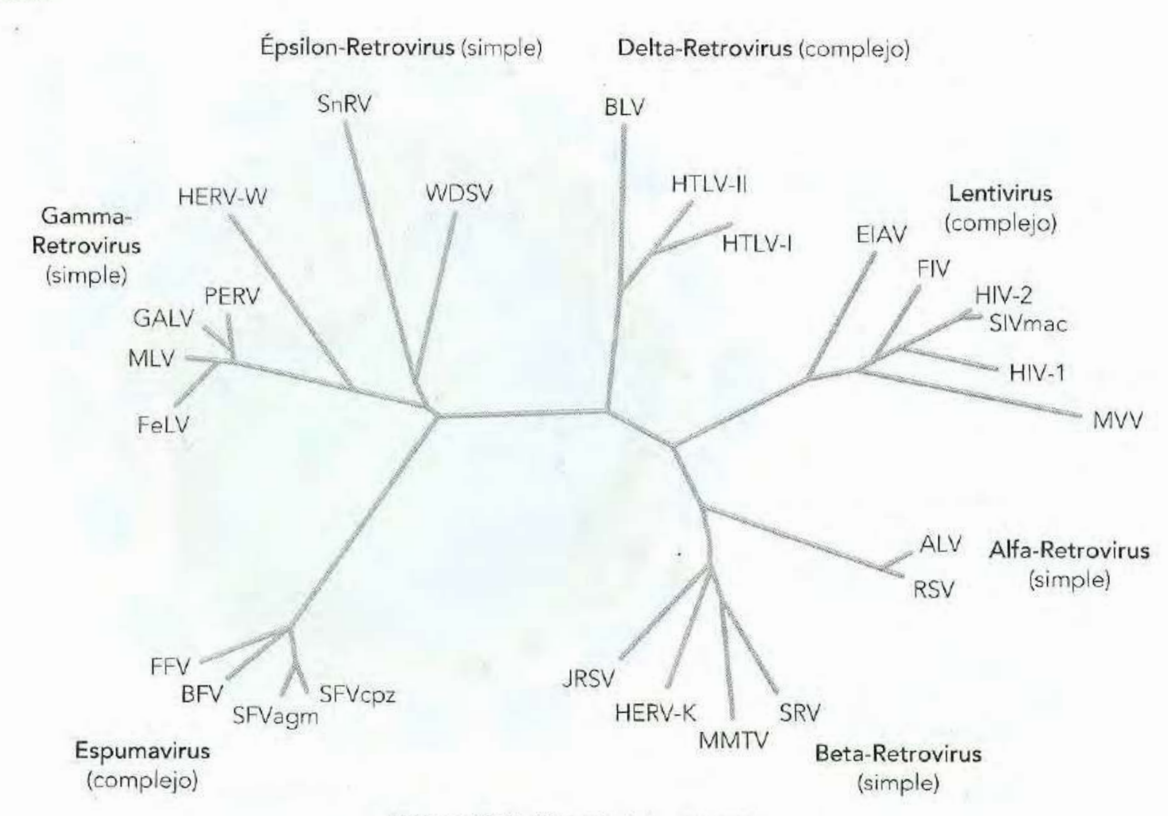


Figura 13.2. Filogenia de los Retrovirus.

mates se distinguen por el uso de la proteína CD4 como receptor y la ausencia de dUTPasa.

El Espumavirus (o *foamy*, en inglés) es un género de la familia Retroviridae con una morfología específica que muestra garfios prominentes en la superficie. Los viriones contienen una gran cantidad de ADN de doble banda, y normalmente la membrana que los envuelve proviene por gemación del retículo endoplásmico. Algunos ejemplos de este tipo son los virus "espumosos" del chimpancé, de los simios y del hombre.

Todos los miembros oncógenos, excepto el virus de la leucemia humana de células T y el virus de la leucemia de bovinos (HTLV-BLV) son Retrovirus simples. Los HTLV-BLV, los Lentivirus y los Espumavirus son complejos.

Los Retrovirus oncógenos se hallan en toda clase de vertebrados y varios actúan como carcinógenos naturales. Algunos de los mejor estudiados son el virus del sarcoma de Rous, un agente altamente patógeno que induce tumores del tejido conectivo en pollos; el virus del tumor mamario del ratón (MMTV), el virus de la leucemia murina (MLV) y más recientemente el HTLV.

Los Lentivirus se hallan difundidos de manera ubícuota, provocando la enfermedad principalmente por aniquilamiento o inducción de la pérdida de la función de células específicas o tejidos. Otro ejemplo representativo de este género es el virus de la inmunodeficiencia en humanos, que causa el sida.

Los Retrovirus como modelos

El estudio de los Retrovirus ha tenido un amplio impacto en las diversas áreas de la biología y la medicina, especialmente en la genética molecular, en el estudio del control del crecimiento celular, en la carcinogénesis y en la biotecnología.

La transcripción reversa de los Retrovirus no es singular, existen ejemplos como los elementos Ty de la levadura y los elementos *copia* y *ulysses* de *Drosophila*. Éstos se parecen a los Retrovirus no sólo en que encifran a la transcriptasa reversa, sino además en la estructura de ambas secuencias reguladoras que codifican y otras que no codifican de sus formas de ADN.

Estos elementos pueden ser vistos como virus degenerados, o también se les puede considerar ancestrales o paralelos con los Retrovirus en evolución.

Otros grupos virales, los Hepadnavirus (virus de la hepatitis B) y los Caulimovirus, también utilizan la transcripción reversa y se les refiere como Pararretrovirus.

El estudio de la oncogénesis retroviral ha permitido ampliar el campo de la regulación del control del crecimiento celular y en el descubrimiento de los protooncogenes, cuyos productos participan en la transducción de señales que regulan la duplicación celular.

Los Retrovirus han servido, además, como instrumentos esenciales en la biotecnología mediante el empleo de las transcriptasas reversas de Retrovirus de aves y roedores, utilizadas para generar copias de ADNc a partir de ARN que sirven para clonar y secuenciar.

ESTRATEGIA GENÉTICA ÚNICA

Lo extraordinario de esta familia de virus es su estrategia replicativa, que incluye una serie de pasos esenciales de transcripción reversa del virión de ARN en un ADN lineal de doble banda y su subsecuente integración de este ADN dentro del genoma celular.

El ciclo de replicación retroviral sigue el mismo patrón general de las infecciones por virus envueltos, aunque tiene algunas características poco comunes.

Los Retrovirus entran en la célula hospedera por medio de la unión de sus glucoproteínas de la superficie con los receptores específicos de la membrana plasmática, lo cual lleva a la fusión del virus y la membrana celular.

La interacción es altamente específica y constituye la principal determinante del tipo de animal susceptible como hospedero y de sus células blanco dentro del mismo (fig. 13.3). Como puede apreciarse en esta figura, el ciclo viral consiste de cinco pasos:

Paso 1. Cuando las glucoproteínas de la envoltura retroviral interaccionan con la proteína específica de la membrana del hospedero, la envoltura se fusiona directamente con la membrana plasmática.

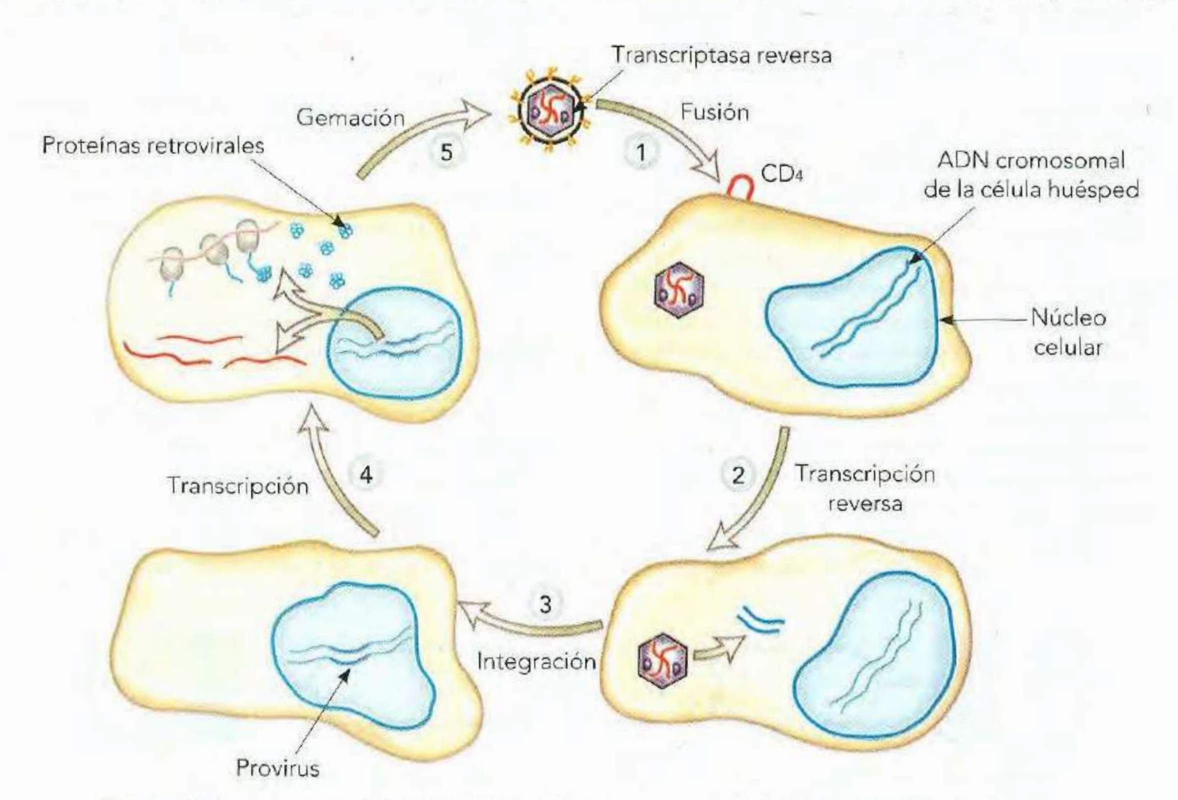


Figura 13.3. Ciclo retroviral. Los Retrovirus tienen un genoma de dos copias idénticas de ARN de una sola banda positiva y una envoltura externa con glucoproteínas virales.

Paso 2. Después de la fusión, la nucleocápside entra en el citoplasma de la célula y junto con los trifosfato desoxinucleósidos que están en el citosol, más la transcriptasa reversa viral y otras proteínas, se copia el genoma del virus de ARNss en una copia de ADNds.

Paso 3. Ahora la copia de ADN viral se transporta dentro del núcleo y se integra a uno o más sitios posibles del ADN cromosómico de la célula hospedera, con la participación de la enzima *integrasa* del virión.

Paso 4. El ADN viral integrado se establece como *Provirus estable*, el cual es transcrito por la polimerasa de ARN del hospedero, originando los ARNm (rojo débil) y las moléculas de ARN genómico (rojo oscuro). La maquinaria celular traduce los ARNm virales en glucoproteínas y proteínas del nucleocápside (véase fig. 13.3).

Paso 5. Las glucoproteínas y las proteínas del nucleocápside se ensamblan con el ARN genómico para formar la progenie de nucleocápsides. Finalmente, la membrana de la célula hospedera se evagina y la progenie de viriones son expulsados.

Los tres principales genes dentro del genoma retroviral son: *gag*, *pol* y *env* (fig. 13.4).

El número de posibles sitios de integración dentro del genoma celular es elevado y está ampliamente distribuido. Con la integración, el Provirus alcanza el estatus de un gen celular y se expresa y replica por medio de la ARN polimerasa II y las enzimas celulares en concierto con el ADN cromosomal.

El control de la transcripción proviral se halla principalmente en las secuencias LTR virales. La transcripción del provirus genera ARNm recombinado y una progenie de genomas completos de ARN.

A diferencia de los Retrovirus simples –que controlan la transcripción únicamente por interacción de los factores celulares con las terminaciones largas que se repiten del ADN (*Long Terminal Repeats*, LTR)– los virus complejos tienen un papel más activo, encifrando factores que afectan los niveles de transcripción y las cantidades relativas de los productos de varios genes. Esta estrategia permite a los virus complejos controlar la expresión de los genes a diferencia de los virus simples.

La transcripción reversa y la integración hacen que la infección retroviral sea permanente, de tal modo que los Provirus, una vez integrados, pueden perderse muy rara vez del genoma celular, o sea que: "un Retrovirus es para siempre" y, por tanto, la integración del ADN viral dentro del genoma del hospedero se convierte ipso facto en mutágeno. Esta mutagénesis puede inactivar o activar a los genes celulares y es un mecanismo que permite a los Retrovirus inducir tumores.

Los Retrovirus han desarrollado también mecanismos únicos de patogenicidad, que involucran la transferencia o activación transcripcional de genes celulares específicos. Estos mecanismos se basan en la recombinación genética entre el virus y la célula y entre los genomas virales.

Los genes celulares modificados, que llevan los Retrovirus, confieren un alto grado de tumorigenicidad al virus. Estos genes virales o *v-onc* genes, casi siempre son genes reguladores del crecimiento. Sus progenitores celulares se refieren como protooncogenes o genes *c-onc* (v, viral; c, celular).

Los Retrovirus con oncogenes en sus genomas son particularmente eficientes carcinógenos y en muchas ocasiones pueden transformar a las células en cultivo. Por el contrario, los Retrovirus que adolecen de un oncogén no pueden transformarlas, pero algunos inducen tumores en animales, mediante un proceso que se caracteriza por un largo periodo de latencia.

Oncogenes de Retrovirus

J. Michael Bishop y Harold E. Varmus lograron descubrir que los genes que regulan el crecimiento de células normales pueden funcionar mal e iniciar procesos cancerígenos de crecimiento anormal.

Estos investigadores estudiaron la conducta de los Retrovirus que pueden causar cáncer en anima-

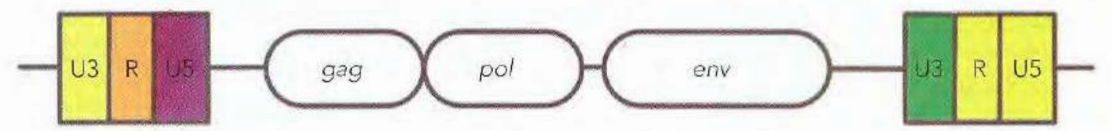


Figura 13.4. El gen *gag* codifica una poliproteína: *gag* es un acrónimo para un grupo de antígenos (ag); el gen *pol* codifica la transcriptasa reversa y el *env* codifica a la proteína de la envoltura. Las secuencias U3, R y U5 pertenecen a las terminales LTR (*Long Terminal Repeats*).

les y a los genes carcinógenos (oncogenes) que se hallan en los virus. Precisamente, en 1970 identificaron un gen simple, llamado *src*, que corresponde al oncogén en el virus del sarcoma de Rous. Sin embargo, no se había detectado hasta esa fecha un cáncer humano en relación con el virus del sarcoma de Rous o algún otro Retrovirus.

En esa época, dos investigadores del Instituto Nacional del Cáncer, R. Huebner y C. Todaro, habían sugerido que todas las células podían contener oncogenes potenciales, en forma de ADN viral, como residuo de alguna infección previa y que, por generaciones en su evolución, el ADN que estaba "dormido" podía replicarse al mismo tiempo que el ADN normal celular. Proponían, además, que ciertos estímulos externos (como la irradiación) podían originar que el material viral "provirus" se hiciera activo y produjera el crecimiento celular maligno.

Después, Bishop y Varmus diseñaron una serie de experimentos para probar la "hipótesis del oncogén". Su idea era hallar el gen *src* en el ADN de células normales de pollo. Sin embargo, no tenían en esa época las técnicas necesarias para romper enzimáticamente el material nucleico en forma específica.

A pesar de ello, con la colaboración de D. Staehelin, lograron identificar al gen *src* de ADN no sólo en células de pollo, sino también en las de otras aves y en mamíferos.

Lo que hallaron fue que el gen supuestamente de origen viral ancestral era un gen celular normal. Este hallazgo puso en duda la hipótesis del oncogén (1976), pero después se identificaron cerca de 50 genes normales como protooncogenes, que codifican una serie de proteínas, las cuales desempeñan funciones importantes para las células, como: actividad de tirosina cinasa, factores de crecimiento o receptores de hormonas.

Hay que aclarar que la carcinogénesis iniciada en este caso por un Retrovirus no se debe a los genes virales, sino a que el virus toma un gen normal a partir de una célula que infecta y lo transporta a otra célula, donde el gen se convierte en un oncogén y desarrolla malignidad (cuadro 13.2).

Transcriptasa reversa

El descubrimiento de una nueva enzima conocida como transcriptasa reversa, realizado por Temin, simultánea, pero independientemente de David Baltimore, le dio la clave para su explicación original de que, en efecto, cuando un Retrovirus infecta a una célula, esta enzima sintetiza una molécula de ADN correspondiente a la clave genética del ARN viral (fig. 13.5).

Una vez que el ADN, procedente de la información del virus, se ha incorporado al genoma de la célula hospedera y después de interactuar con los genes del núcleo celular, el Provirus puede iniciar un tumor.

Los descubrimientos anteriores debilitaron el dogma de la biología molecular, puesto que también era posible que fluyese información en forma inversa: del ARN hacia el ADN.

Desde hace mucho tiempo se sabía que los virus podían causar cáncer en los animales, principalmen-

Cuadro 13.2. Oncogenes de Retrovirus.

Clase	*Oncogén*	*Retrovirus*
Tirosina cinasa	*Abl*	Virus de la leucemia murina Abelson
	erbB	Virus de la eritroblastosis de las aves
	src	Virus del sarcoma de las aves (de Rous)
Factores de crecimiento	*sis*	Virus del sarcoma de los simios
Receptores del factor de crecimiento	*erbB*	Virus de la eritroblastosis de las aves
Proteínas que fijan guanil nucleótidos	*Ha-ras*	Virus del sarcoma murino Harvey
	Ki-ras	Virus del sarçoma murino Kirsten
Proteínas nucleares	*fos*	Virus del osteosarcoma, FBJ
	myb	Virus de la mieloblastosis de las aves
	myc	Virus de la mielocitomatosis de las aves

FUENTE: L. Stryer, *Biochemistry*, W. H. Freeman and Company, Nueva York, 1988.

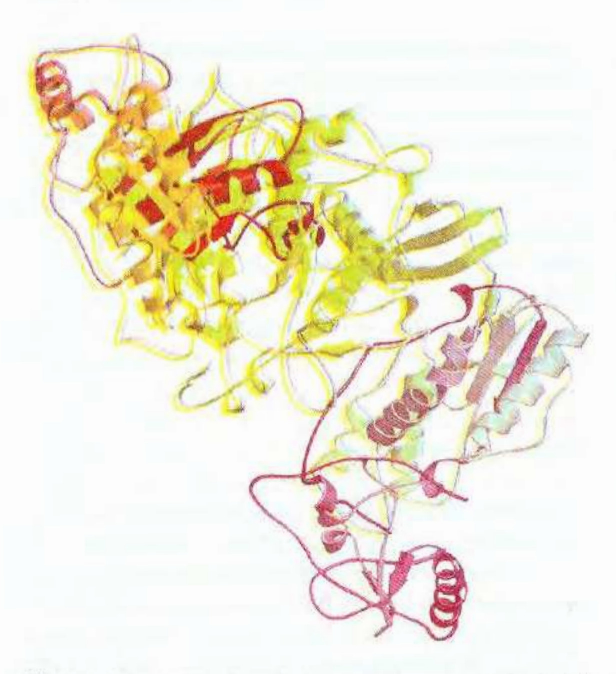


Figura 13.5. Estructura de la transcriptasa reversa del virus tipo 1 de la inmunodeficiencia humana. (Cortesía de Protein Databank.) Aquí se aplica lo que dice Étienne Geoffroy St. Hilaire (1772-1844) ¿Es la función el resultado mecánico de la forma? ¿Es la forma simplemente la manifestación de la función o actividad? ¿Cuál es la esencia de la vida, la organización o la actividad?

te leucemias, que son tumores originados en los leucocitos de la sangre; por tanto, también parecía lógica la búsqueda del virus que ocasionara cáncer en los seres humanos. Sin embargo, los obstáculos para demostrar lo anterior fueron muy grandes y no fue sino hasta 1978, después del descubrimiento de la transcriptasa reversa, cuando pudo aislarse el primer Retrovirus humano.

La transcriptasa reversa es una proteína de naturaleza de heterodímero (compuesta de dos polipéptidos diferentes), que tiene una subunidad de 66 kDa (p66) y otra subunidad de 51 kDa (p51). La subunidad p66 tiene un área de polimerasa N-terminal (440 residuos) y otra área C-terminal de ARNasa H (120 residuos). También contiene una hendidura que fija al ADN.

Ambas subunidades tienen un área de polimerasa, pero la p66 es la única funcionalmente activa. La subunidad p51 es solamente una versión fragmentada de p66, ya que le falta el área de ARNasa H. Aún más, las subunidades p66 y p51 tienen secuencias idénticas de aminoácidos, pero son estructuralmente muy distintas (fig. 13.5).

Las subunidades p66 y p51 tienen cuatro subáreas ("dedos", "pulgar", "palma" y "conexión") las cuales están arregladas de manera diferente. La "conexión" y la subárea de la palma, cada una contiene tres bandas beta con hélices alfa. La subárea denominada "palma" contiene tres alfa-hélices.

El sitio activo de la polimerasa en la subunidad p66 se caracteriza por poseer tres residuos catalíticos (Asp110, Asp185 y Asp186), que tienen la función de unirse a iones metálicos y, por tanto, en la interacción con el nucleotidilfosfato (figs. 13.6 y 13.7).

Función

La función principal de la transcriptasa reversa es construir una banda de ADN a partir de un molde de ARN, que se realiza en el sitio activo de la poli-

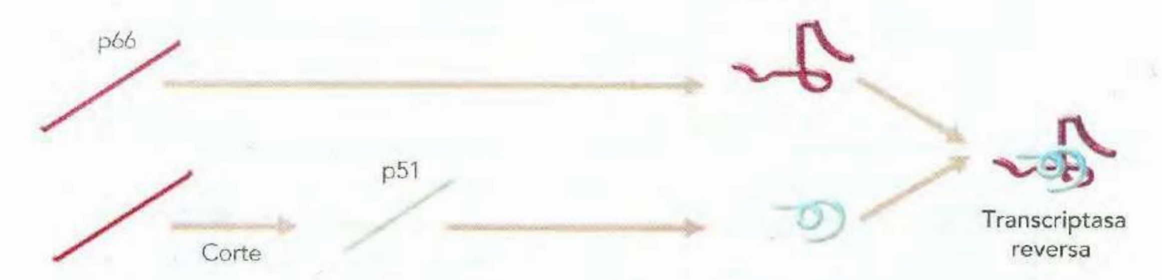


Figura 13.6. Al inicio, las dos subunidades p66 tienen secuencias idénticas de aminoácidos, pero cuando una de ellas se fragmenta, produce una banda polipeptídica más corta, que es la p51. Finalmente, las dos subunidades se combinan y forman un producto final, que es la transcriptasa reversa. (Cortesía de Dan Stowell.)

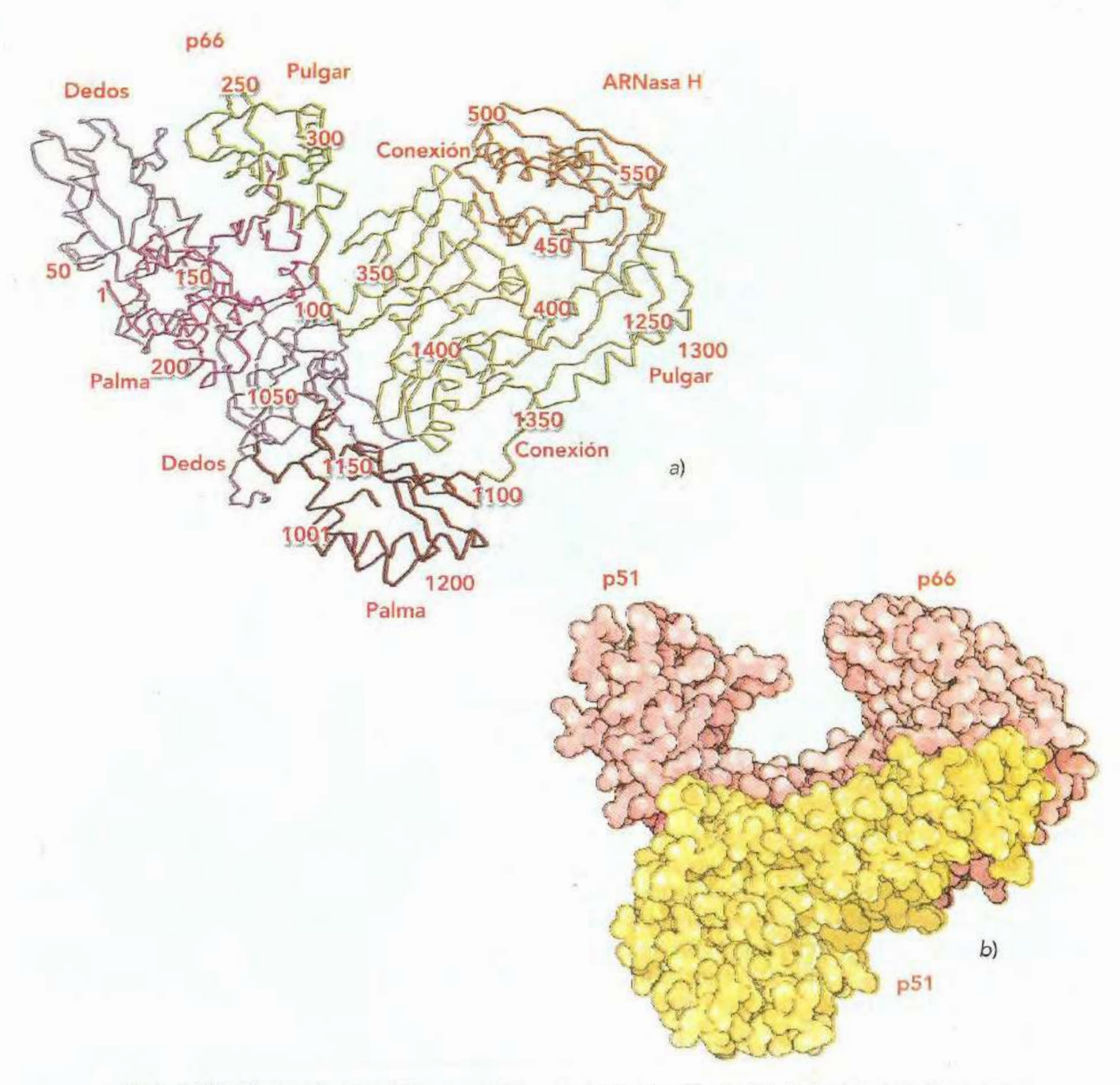


Figura 13.7. Transcriptasa reversa con ambas subunidades: la p66 y la p51. Ambas subunidades tienen la "palma" y "pulgar", "dedos" y subáreas de "conexión". El área de la ARNasa H se localiza únicamente sobre la subunidad p66. Cada 50avo residuo de aminoácido se halla anotado (*a*). Representación de la transcriptasa reversa, donde se muestra la subunidad p66 en color rosa, y la subunidad p51, en color amarillo (*b*). (Cortesía de David S. Goodsell.)

merasa, en la subunidad p66. La mayoría de las interacciones nucleotídicas se llevan a cabo entre el molde de ARN y la subunidad p66 (fig. 13.8).

Las subáreas pulgar y dedos de la subunidad p66 sirven para sostener el ARN en el sitio activo de la polimerasa. Los tres residuos de ácido aspártico (110, 185 y 186) del sitio activo fijan dos iones metálicos (posiblemente magnesio), los cuales interactúan con los fosfatos del ADN "primer" e incorporan los nucleótidos.

La subunidad p51 sirve de sitio de unión para el anticodón del nucleico de transferencia ARNt-lisina, el cual funciona como iniciador ("primer") para comenzar la síntesis del ADN. Una vez que el ADNc ha

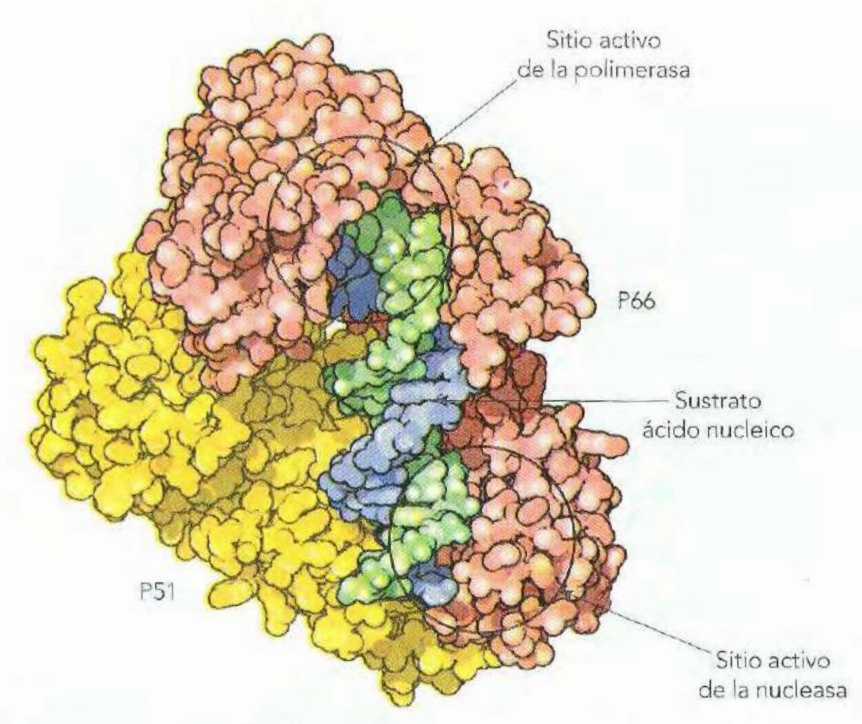


Figura 13.8. La transcriptasa reversa tiene dos sitios activos: uno de polimerasa que sintetiza nuevas bandas de ADN a partir de ARN como molde, y otro sitio de nucleasa, el cual rompe en fragmentos el molde de ARN. La subunidad p66 se muestra en color rosa, y la subunidad p51, en color amarillo. El sustrato, que es el ácido nucleico, aparece en verde y azul. (Cortesía de David S. Goodsell.)

sido formado a partir del molde de ARN, este último es cortado en fragmentos por la nucleasa ARNasa.

Enseguida se hace una segunda banda de ADN, complementaria a la anterior y se forma una molécula final de ADN de doble hélice. Todo este proceso se lleva a cabo en el sitio activo de la polimerasa en la subunidad p66.

Similaridades estructurales de las ADN polimerasas

Las ADN polimerasas son enzimas que catalizan la síntesis de una banda complementaria de ADN a partir de un molde de ADN/ARN, añadiendo desoxinucleótidos al sitio terminal 3' del iniciador apropiado ("primer"). Aunque hay varias polimerasas de ADN, diferentes y específicas, algunas se pueden agrupar en cuatro familias con base en secuencias homólogas y son: la pol I, la pol II, la familia de polimerasas X y la transcriptasa reversa.

Estas cuatro familias comparten algunas similitudes estructurales, como son la hendidura en forma de "U" que fija al ADN y que tiene subáreas de dedos, pulgar y palma.

Los investigadores Doublie, Sawaya y Ellenberger compararon la estructura de cuatro diferentes polimerasas de tres familias y encontraron que aunque las secuencias de aminoácidos son muy distintas, todas tienen iones metálicos en su sitio activo (generalmente magnesio).

Estos sitios que fijan metal están altamente conservados, lo cual resalta la importancia que tienen para una función adecuada en la polimerización de los nucleótidos (fig. 13.9).

Virus del sarcoma de Rous

En 1911, Peyton Rous descubrió que el cáncer podía ser inducido en pollos sanos cuando se les inyectaba un extracto libre de células a partir de un tumor de un pollo enfermo. Para ello molió muestras del tumor y las pasó a través de un filtro con poros tan finos que no dejaran pasar a las bacterias. Sin embargo, el filtrado del tumor tuvo la

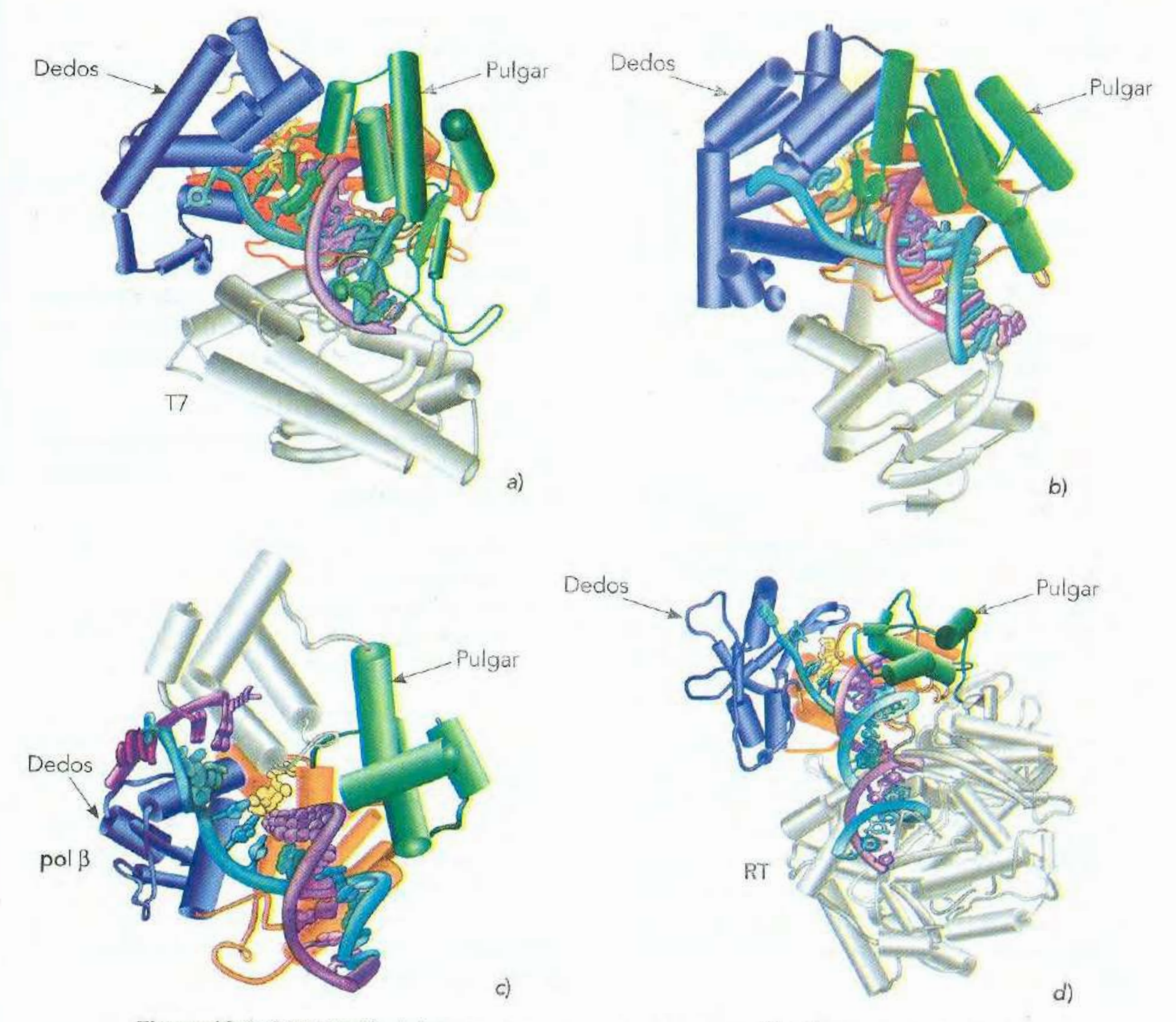


Figura 13.9. Comparación de las estructuras de cuatro diferentes ADN polimerasas en complejo con el ADN: *a)* T7 ADN polimerasa; *b)* taq polimerasa; *c)* pol β, y *d)* HIV-1 transcriptasa reversa (subunidad p66). El ADN se muestra en color azul y magenta y los sustratos (nucleótidos), en amarillo. Las subáreas de los "dedos" aparecen en morado, el "pulgar", en verde.

capacidad de inducir cáncer cuando se inyectó en los pollos.

Por su investigación pionera, después de 55 años de haber descubierto el VSR y esclarecido que este virus realiza un papel clave en los secretos del cáncer, el patólogo Francis Peyton Rous recibió el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1956. Recibió el Premio cuando tenía 87 años y tuvo la suerte de vivir hasta ver su trabajo reconocido, pues el Premio Nobel se otorga solamente a los científicos en vida.

Esta fue la primera demostración de un virus oncógeno, es decir, un virus capaz de producir cáncer. El tumor era un sarcoma de las aves, o sea, un tumor del tejido conectivo, de músculos, huesos y tejidos de los vasos sanguíneos y se le nombró virus del sarcoma de Rous. Ahora se sabe que es un Retrovirus, como lo es también el VIH, que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o sida.

Desde un principio, los resultados de Rous provocaron escepticismo, por lo que se vio obligado a abandonar la investigación y no fue sino hasta la

década de 1950 cuando Ludwik Gross y otros lograron demostrar que los Retrovirus causan tumores en ratones, pollos y otras especies.

El mensaje encifrado en el ARN del virus del sarcoma de Rous está contenido en alrededor de 30 000 unidades nucleotídicas que permiten almacenar suficiente información para la fabricación de unas 25 proteínas. Los 30 000 nucleótidos pueden encifrar hasta 10 000 aminoácidos en una secuencia determinada.

Este virus infecta a las aves domésticas invadiendo sus células y especialmente los núcleos. Cuando una partícula del virus infecta experimentalmente una célula de pollo en cultivo, se convierte en célula cancerosa.

Ahora bien, la única manera de recuperar in vitro partículas de virus a partir de células cancerosas es provocar una sobreinfección con algún virus relacionado con el del sarcoma de Rous, debido a que éste es defectuoso y no puede sintetizar la totalidad de las proteínas que integran su envoltura. Al introducir el virus complementario, se logra superar el defecto y al aislar el virus del sarcoma de Rous su nueva cubierta tiene la composición característica del virus complementario.

Los genes de los Retrovirus están encifrados en el ARN, no en el ADN. Sin embargo, el virus contiene la transcriptasa reversa, que es una ADN polimerasa que emplea al ARN como su molde.

Tan pronto como el VSR infecta a la célula, la transcriptasa reversa sintetiza las copias de ADN de su genoma, y estas copias entran en el núcleo de la célula hospedera y se insertan al azar en el ADN de los cromosomas.

La transcripción normal del gen del VSR, dentro del núcleo, produce un ARN mensajero (ARNm) el cual reingresa al citoplasma y algunas copias son traducidas en proteínas por la maquinaria de las células del hospedero (ribosomas).

El VSR posee únicamente cuatro genes:

- *gag*, el cual encifra a la proteína del cápside.
- *pol*, a la transcriptasa reversa.
- *env*, a la proteína de la envoltura.
- *src*, a la tirosina cinasa , una enzima que une grupos fosfato a residuos de Tyr de una variedad de proteínas de las células huésped.

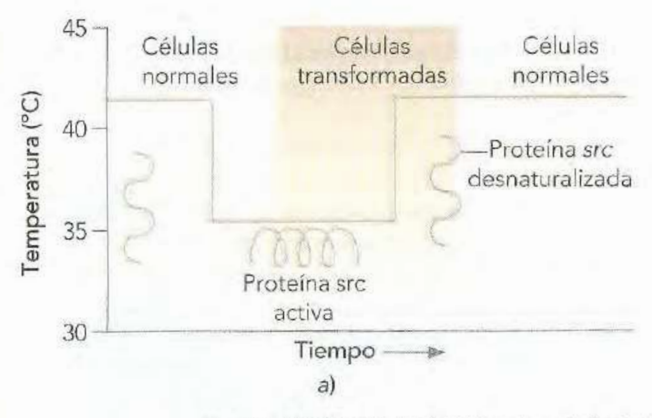
Además, cada extremo de la molécula de ARN tiene un lote de secuencias repetidas de nucleótidos ("R" y "P"), los cuales realizan cuando menos dos tareas importantes:

a) Permiten que las copias de ADN del VSR se inserten dentro del ADN del huésped.
b) Actúan como estimulantes, provocando al núcleo del huésped que transcriba los genes del VSR a un ritmo rápido.

¿Que es lo que hace al VSR ser oncógeno? La respuesta está en el gen *src*. La expresión de este gen es capaz, de algún modo, de transformar a las células en cultivo (fig. 13.10).

A 35 °C la proteína encifrada por el gen *src* está activa y las células del hospedero son transformadas (fig. 13.10*a*).

A 41 °C la proteína está desnaturalizada y las células crecen normalmente; esto es, que muestran inhibición de contacto (fig. 13.10*b*).



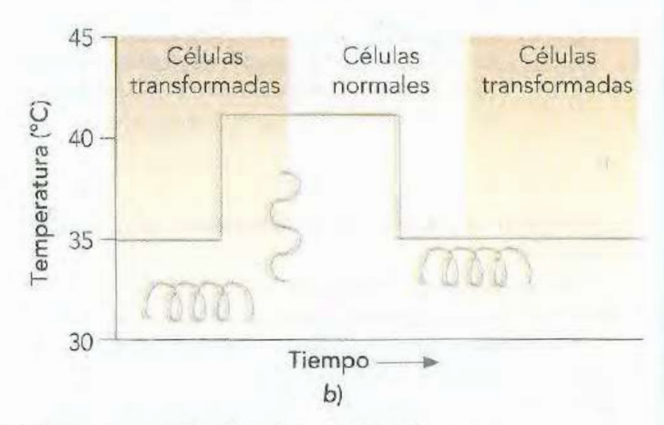


Figura 13.10. En *a* y *b* se muestra el efecto de la temperatura sobre las células infectadas en ambos casos con el VSR, excepto que en *b* el gen *src* lleva una mutación que lo hace sensible a la temperatura. En realidad no es el gen el que es sensible a la temperatura, sino más bien su producto, que es la proteína.

El proceso es reversible; por tanto, las células pueden ser activadas rápidamente y en forma repetida, de un estado a otro, simplemente por un cambio de temperatura.

El protooncogén *c-src*

Ahora se sabe que el origen del cáncer se halla dentro de nosotros mismos y que nuestro genoma contiene 50 o más genes los cuales, si mutan, de algún modo tienen el potencial para contribuir a que la célula se haga cancerosa.

Como el cáncer representa una pérdida del control de la mitosis, no resulta sorprendente que en su estado normal, la mayoría de estos genes estén relacionados en algún aspecto con la mitosis.

A la copia de ADN que sintetiza la transcriptasa reversa a partir del ARN se le conoce como ADN complementario o ADNc (fig. 13.11).

Cuando el ADNc del gen *src* de una sola banda se mezcla con el ADN celular de pollos normales (que son también de una sola banda), el virus de ADN se asocia con las bandas complementarias del ADN celular y se hibridiza con ellas.

Esto demuestra que cuando menos algo de la información genética en el oncogén retroviral *src* está también presente en el genoma normal del huésped. O sea, que el gen celular –un protooncogén designado *c-src*– difiere en varias formas del gen viral al cual se le designa como *v-src*.

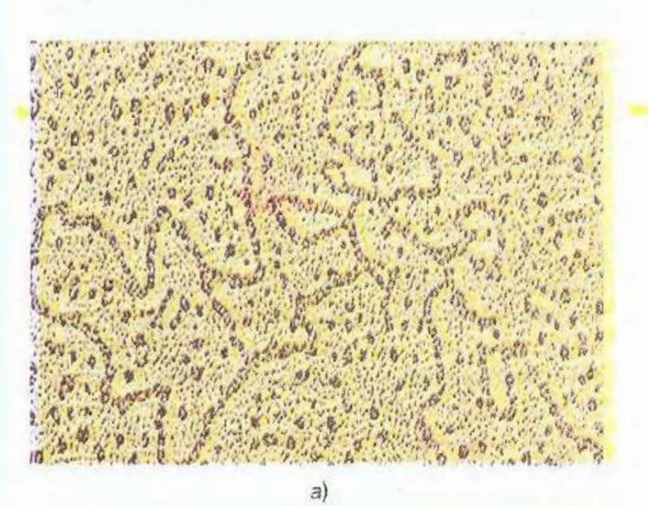
En la mayoría de los genes de eucariotes el gen *c-src* es segmentado, contiene múltiples exones separados por intrones. En cambio, los genes v-src siempre contienen mutaciones que los distinguen de los genes *c-src* de los pollos.

Los genes tipo src se hallan a través de todos los vertebrados del reino animal (en nuestro caso está en el cromosoma 20 y se le designa *src*). Esto significa que el gen *src* debe ser un gen importante que se originó desde un principio en la evolución y se ha retenido con pocos cambios hasta ahora.

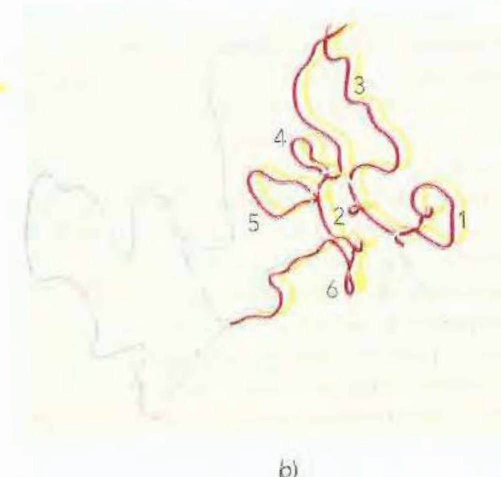
El término *protooncogén* no implica que la función normal del gen sea nociva. Por ejemplo, el producto del protooncogén *c-abl* es una tirosina cinasa, la cual evidentemente es esencial para la vida. Tal es el caso de los ratones homocigotos con un alelo mutante del *c-abl*, los cuales tienen una variedad de anormalidades y mueren en una o dos semanas después del nacimiento.

Por otra parte, el gen *src* no es necesario para el total funcionamiento del virus VSR, ya que las partículas de este virus pueden ser aisladas teniendo únicamente los genes *gag*, *pol* y *env*, y, sin embargo, tienen un ciclo replicativo normal, pero no pueden transformar a su huésped.

¿Cómo adquirió el VSR su gen *src*? Todo parece indicar que lo adquirió de su hospedero. La mayoría de los virus, como el VSR, requieren la célula hospedero para poder completar su ciclo replicativo y es fácil darse cuenta de que un virus que ha incorporado el gen *v-src* en su genoma tendrá una mayor ventaja sobre aquellos que no lo tienen.



a)



b)

Figura 13.11. Micrografía electrónica que muestra la hibridización entre el ADN de una sola banda de células normales de pollo con un ADN de una sola banda del gen *v-src* (*a*); las asas numeradas representan los intrones en el gen celular (*b*). (Cortesía de J. M. Bishop.)

VIRUS DE LA LEUCEMIA (HTLV -I Y II)

Se debe a Gallo haber identificado un Retrovirus humano, que ataca a los linfocitos T y causa cáncer, pues desencadena una serie de eventos que conducen a una leucemia, razón por la cual en ocasiones se le llama "el virus humano de la leucemia".

Más tarde se descubrió un segundo tipo de Retrovirus humano que también causa leucemia. Así pues, estos dos tipos de virus linfotrópicos para las células T fueron llamados HTLV-I y HTLV-II (*Human-T-Lymphotropic Virus*).

En el caso del virus STLV-VIH (en inglés *Simian T-Lymphotropic virus*), bien puede ser un ancestro del agente del sida, pero aunque sea un pariente cercano del VIH de los humanos, la relación entre los dos no es particularmente muy estrecha, puesto que el virus del mono no es patógeno en su hospedero usual.

Un hallazgo aún más sorprendente fue que el agente causal del sida o VIH (originalmente llamado HTLV-III, sobre el que se trata más adelante, a diferencia de los otros virus, aniquila a las células T, debilitando así al sistema inmunológico; los virus I y II, en cambio, promueven la diferenciación de estas células.

Como ya se había mencionado, la etapa posterior al descubrimiento de los primeros Retrovirus humanos fue de gran escepticismo, porque no se aceptaba que pudieran encontrarse en los seres humanos, ni que los agentes infecciosos fuesen una causa importante del cáncer.

Hasta 1960 se aceptaba que los Retrovirus no eran más que simples curiosidades de los laboratorios, pero esta idea cambió notablemente cuando William Jarrett, de la Universidad de Glasgow, Escocia, descubrió que el virus de los felinos (FELV) no sólo es capaz de causar daño a los leucocitos, sino también de provocar aplasia (insuficiencia en el crecimiento de las células afectadas) y una deficiencia en la inmunidad similar a la que más tarde se observaría en pacientes con sida.

El virus de la leucemia en los gatos, aparte de ser una curiosidad de laboratorio, parecía no tener interés para relacionarlo con agentes infecciosos análogos en los seres humanos, pues en la década de 1960 se daba mayor atención a los virus endógenos (aquellos cuyo material genético se encuentra dentro de los cromosomas de varias especies animales, a manera de una infección residual), los cuales, en algunos casos, pueden producir partículas virales infecciosas. Estos virus (Provirus) pueden trasmitirse a otros miembros de la misma especie a través del esperma o del óvulo fecundado.

En 1969, Robert J. Huebner y J. Todaro sugirieron que las secuencias endógenas latentes podían activarse por la acción de algunas sustancias carcinógenas y esto se aceptó como el mecanismo de la leucemia. Sin embargo, actualmente sabemos que los virus endógenos no tienen relevancia clínica y que todas las enfermedades conocidas de este tipo son causadas por virus exógenos (Retrovirus).

La teoría de Huebner-Todaro no era el único problema al que se enfrentaban los interesados en los virus exógenos y en el cáncer: existía también una dificultad conceptual para entender cómo el genoma del virus formado por ARN podía interactuar con los genes de la célula hospedera para producir un tumor.

Otra de las principales limitantes para demostrar que un virus era el causante del sida fue el hecho de que las células sanguíneas humanas, normales o cancerosas, no se podían cultivar en el laboratorio ni existían líneas celulares adecuadas para estos propósitos.

Se hizo necesario, entonces, utilizar factores de crecimiento; y esto fue posible gracias al trabajo de Peter C. Nowell (de Pensilvania), quien aisló, a partir del frijol, la proteína fitohemoglutinina, que activa a las células sanguíneas para crecer y dividirse hasta una o dos veces.

Con estos datos, Gallo y otros investigadores observaron que los linfocitos T liberaban un factor propio del crecimiento, llamado interleucina, sin necesidad de ser activados por la fitohemoglutinina, debido a que las células leucémicas tienen el receptor a la interleucina 2 (IL2) y no requieren activación.

Con base en estos hallazgos fue posible cultivar las células malignas de dos pacientes con leucemia y, a partir de ellas, aislar el HTLV-I. Una vez aislado el virus, se caracterizó y se mostró que era específico de los seres humanos. Además, se pudo demostrar que estos virus no están relacionados con los virus animales previamente descritos y que estos "aislados" no eran endógenos sino exógenos (o sea, del mismo tipo de los virus que causan enfermedades en los animales).

Otros estudios realizados por investigadores japoneses sirvieron para correlacionar a los enfermos leucémicos de las células T adultas con el HTLV-I y permitieron observar que estas células infectadas, cuando se cultivan en el laboratorio, liberan partículas de Retrovirus.

Por los estudios acerca de la secuencia de nucleótidos del genoma de ARN de los virus aislados por los japoneses, comparados con la secuencia del HTLV-I, quedó bien claro que son cepas virales estrechamente relacionadas.

Una característica sobresaliente, de tipo epidemiológico de la década de 1970, fue que la mayoría de los pacientes leucémicos eran negros nacidos en Estados Unidos. En 1981, el investigador D. Catovsky, del London Hospital, encontró una alta incidencia de leucemias de las células T en negros nacidos en el Caribe y sus características crónicas eran muy parecidas a las de los casos de Estados Unidos y Japón.

El enfoque seguido por Catovsky sirvió para abrir la posibilidad de un estudio epidemiológico en el ámbito internacional. Fue así que varios investigadores pudieron seguir la distribución endémica del HTLV-I en poblaciones no sólo de las islas del sur de Japón, sino también de algunas partes de Estados Unidos, la mayor parte del Caribe, Sudamérica y, en particular, de África.

Se pudo establecer también que el virus tuvo su origen en los macacos japoneses, que presentaban anticuerpos, pero no se confirmó la hipótesis de que los seres humanos se hubieran infectado a partir de tales primates, puesto que el virus de éstos es diferente del HTLV-I. Por otra parte, algunas especies de monos africanos, monos verdes y chimpancés tienen anticuerpos que reaccionan con el HTLV-I.

Gallo estableció la hipótesis de que el HTLV-I se originó en África, donde infectó a varias especies de primates, incluso al hombre, y después se propagó a América, a través del tráfico de esclavos.

Posiblemente, el virus llegó a Japón en el siglo XVI por medio de los comerciantes, que llevaron tanto esclavos como monos de África, los cuales podrían haber estado infectados.

Las formas de trasmisión del virus son las siguientes:

- Transfusiones de sangre contaminada.
- Intercambio de agujas hipodérmicas usadas por personas infectadas, principalmente por drogadictos.
- Contacto sexual, sea éste heterosexual u homosexual.
- Embarazo: la madre, si tiene el virus, lo trasmite al feto.
- Ingestión de leche materna.

Una vez adquirido el virus, puede permanecer latente hasta 40 años si la infección se presenta en la infancia, o unos cuantos años si se adquirió en la edad adulta.

Existen diferencias importantes entre los modos de acción de los dos tipos de virus que producen la leucemia. El Provirus del virus que produce la leucemia crónica (ATL) actúa con base en su parentesco con la secuencia de los nucleótidos del ADN celular; el Provirus correspondiente al HTLV-I, por su parte, puede integrarse en cualquier sitio de la célula y promueve la acción de genes que sirven para encifrar varias proteínas.

En la actualidad, aún se requieren varios estudios para establecer los mecanismos moleculares relacionados con la forma en que actúa el HTLV-I. El virus HTLV-I y el HTLV-II difieren poco en sus características para producir leucemia de las células T en cultivo, sin embargo, las enfermedades causadas por éstos son relativamente raras, pero se distribuyen entre poblaciones que se hallan en alto riesgo de infección.

Virus del sida

Descubrimiento

Por algún tiempo existió una fuerte controversia sobre el descubrimiento del VIH, puesto que tanto el investigador francés Luc Montagnier y el científico estadounidense Robert Gallo reclamaron haber descubierto el virus en 1983 y 1984, respectivamente.

Sin embargo, la disputa se debilitó cuando en 1991, mediante un estudio, se confirmó que las muestras del laboratorio de Gallo tenían su origen en las muestras de Montagnier. Finalmente, en 1994, el Gobierno de Estados Unidos le concedió el crédito a Francia.

El Instituto Karolinska otorgó, en 2008, la mitad del Premio Nobel en Fisiología o Medicina a Montagnier y su colega Françoise Barré-Sinoussi por su descubrimiento del "virus de la inmunodeficiencia humana", enfermedad conocida como sida, y la otra parte a Harald zur Hausen por su trabajo sobre el virus del papiloma humano.

Los nombres que previamente se han utilizado para el virus del sida son: virus humano T-linfotrópico, virus-III (HTLV-III), virus asociado a la linfadenopatía (LAV) o Retrovirus asociado a sida (ARV). Como el uso de estos nombres causaba confusión, se eliminaron, por ejemplo, el nombre HTLV-III era el término que se utilizaba para VIH en la

temprana literatura acerca del sida, tuvo que eliminarse, así como el nombre HTLV-IV, que por un tiempo se utilizó para describir al VIH-II.

Origen del VIH-1 y del VIH-2 a partir de primates no humanos*

Los VIH pueden subdividirse en dos principales subtipos: el VIH-1 y el VIH-2, aunque pueden hacerse subdivisiones basadas en los datos de secuencias y en varios subtipos por ser más virulentos o resistentes a diferentes medicamentos.

Ambas especies de estos virus se acepta que se originaron en el sub-Sahara africano y pasaron de un primate no humano al hombre (zoonosis) a principios del siglo xx. El primer trabajo que reconoció un patrón de infección oportunista fue publicado el 4 de junio de 1981 en el boletín semanal *Morbidity and Mortality* (MMWR), donde se informaba sobre una neumonía por *Pneumocystis carinii* en homosexuales en Los Ángeles, un hecho que al siguiente año se conoció como sida (cuadro 13.3).

El VIH-1 se propone que evolucionó a partir de un virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIVcpz) y se originó en el sur de Camerún, cuando pasó de chimpancés salvajes (*Pan troglodytes*) a humanos en el siglo xx (fig. 13.12).

Por otra parte, el VIH-2, seguramente se originó a partir de un Sooty mangabey (*Cercocebus atys*), o sea, un mono del Viejo Mundo de los bosques de Senegal y Ghana, según Gao, F. y cols. ("Origin of HIV-I in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*", *Nature*, 4:397(6718):385-6, 1999) (*sooty* en español significa negrísimo) (fig. 13.13).

El Sooty mangabey es famoso por ser el mono que le trasmitió la enfermedad del sida a la gente de África. Se piensa que una cepa del virus de inmunodeficiencia de los simios (SIV) pasó de esta especie a los humanos y se convirtió en el VIH-2. La otra cepa del VIH-1 se origina de la cepa SIV a partir del chimpancé común.

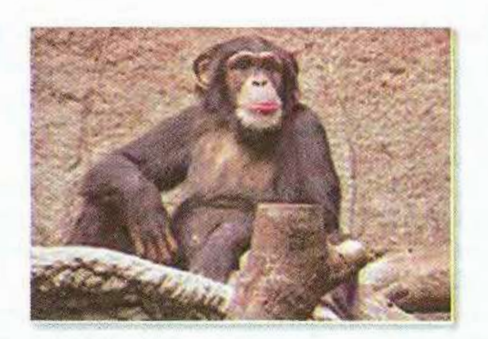


Figura 13.12. Chimpancé común (*Pan troglodytes*).



Figura 13.13. Sooty mangabey (*Cercocebus atys*).

NOTA 1: El mono Sooty mangabey también puede contraer la lepra como los humanos, el armadillo, el chimpancé y el macaco.

NOTA 2: El término *mangabey* puede referirse a tres diferentes géneros de monos del Viejo Mundo:

a) *Lophocebus*, los mangabeys con mechones de pelo en la cabeza.
b) *Rungwecebus*, el mangabey de las montañas.
c) *Cercocebus*, los mangabeys de pestañas blancas.

Ahora se piensa que las especies de Lophocebus están más relacionadas con los baboons del género Papio, mientras que las especies de Cerco-

Cuadro 13.3. Comparación de especies de VIH.

Especie	*Virulencia*	*Trasmisión*	*Prevalencia*	*Posible origen*
VIH-I	Alta	Alta	Global	Chimpancé común
VIH-II	Baja	Baja	África Occidental	Sooty mangabey

* VIH, virus de inmunoeficiencia humana.

cebus lo están con el mandril. Por otra parte, en 2006, el Highland mangabey se cambió al nuevo género Rungwecebus, que es el primer nuevo género de primate en 83 años.

El Sooty mangabey se emplea en la investigación biomédica del sida, ya que como es hospedero natural, si se infecta con el virus, no se enferma y se le estudia para saber cómo es que permanece sano y se tiene la esperanza de descubrir cómo tratar y prevenir la enfermedad en los humanos.

Los monos del Viejo Mundo son una excepción en la trasmisión del VIH y se piensa que su inmunidad se debe a una retrotransposición del gen ciclofilina A (*CypA*) dentro de un intrón de TRIM5 (TRIM5 es una proteína antiviral de las células del hospedero), dando como resultado que el gen fusionado le da al mono resistencia a la infección por VIH-I. El factor de restricción es una proteína quimérica (Trim5-CypA) creada por una mezcla de exones.

A continuación se hace la comparación de dos monos: uno del Nuevo Mundo (americano) y otro del Viejo Mundo (África y Asia) (fig. 13.14).



a)



b)

Figura 13.14. Monos: capuchino del Nuevo Mundo (*a*), y Dove langur, del Viejo Mundo (*b*). Aunque los monos de cualquier parte tienen apariencias externas similares, una observación más cuidadosa revela diferencias únicas entre los de América y los del Viejo Mundo.

Las *ciclofilinas* son proteínas conservadas en todas las especies y su principal función está involucrada en el plegamiento correcto de otras proteínas (fig. 13.15).

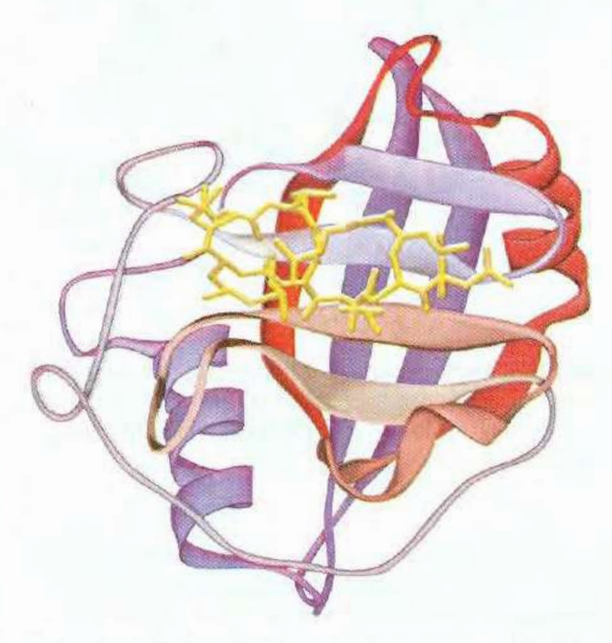


Figura 13.15. Ciclofilina A humana (peptidilprolil isomerasa A) que se halla en el citosol. Tiene una estructura de barril con dos alfa hélices y una banda beta.

En la práctica médica se emplea el complejo ciclosporina A-ciclofilina A, para inhibir a la calcineurina, evitando que se rechace un órgano trasplantado.

La enzima *calcineurina* (dependiente de calcio) es una fosfatasa que cataliza la desfosforilación de fosfoproteínas y es muy importante en el control de eventos intracelulares en células eucariotas. Está hecha de dos componentes proteínicos: el A, que es la subunidad catalítica y el B, que proporciona a la enzima sensibilidad al calcio. Se localiza en el núcleo y está presente en las células del corazón y músculo esquelético (fig. 13.16).

Virus del sida VIH-1

El VIH-I incluye las cepas más comunes y se le subdivide en tres grupos denominados M, N y O.

El grupo M es el más común, con más de 90 % de los casos de VIH. Esto se complica debido a cam-

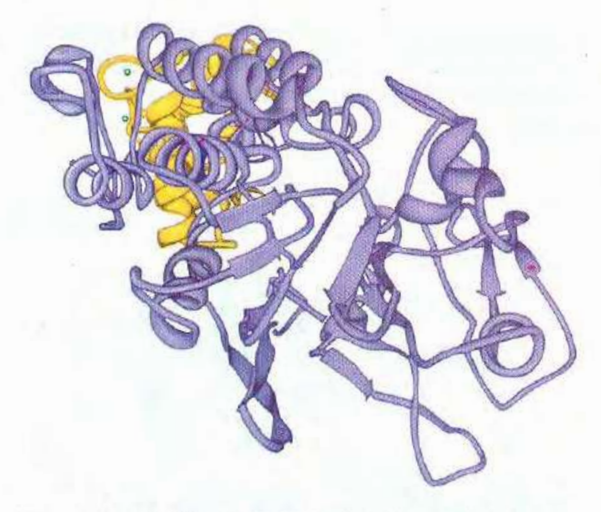


Figura 13.16. Estructura en tercera dimensión de la calcineurina humana (isoforma gamma). En color violeta se muestra la subunidad catalítica y en color amarillo la subunidad sensible al calcio.

bios en el virus durante el curso de la infección, al cual se le llama "forma recombinante circulante" (*circulating recombinant form*) y que puede ser CRF A/C, para la combinación de los subtipos A y C (cuadro 13.4).

Cuadro 13.4. Subtipos y su lugar.

Subtipo	*Lugar*
A	Es común en África Occidental
B	Es la forma dominante en Europa, América, Japón, Tailandia y Australia
C	Es la forma preponderante en Sudáfrica y África del Este, India y Nepal
D	Aparece generalmente en África Central y del Este
E	Nunca ha sido purificado y siempre está combinado con el subtipo A como CRF A/E
F	Se encuentra en África Central, Sudamérica y Europa del Este
G y CRF A/G	Se han encontrado en África y Europa Central
H	Se limita a África Central
I	Originalmente se emplea para describir una cepa que combina otros subtipos
J	Se limita a América Central
K	De la República Democrática del Congo y Camerún
N	Fue descubierto en 1998, pero es extremadamente raro y se ha detectado únicamente en Camerún
O	Es muy raro y no se ha detectado fuera de África Central-Occidental

Estos subtipos se pueden subdividir en grupos, como A1 o F2 y muy posiblemente aparezcan nuevos grupos (fig. 13.17).

La infección por VIH en los humanos es ahora pandémica y hasta enero de 2006 el Programa Conjunto de las Naciones Unidas VIH/AIDS (UNAIDS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) calculan que el sida ha provocado la muerte de más de 25 millones de individuos desde que fue reconocido en diciembre de 1981 y se estima que 0.6 % de la población mundial se halla infectada con VIH.

Según los cálculos actuales, el VIH infecta a 90 millones de individuos en África, donde desafortunadamente el tratamiento no está disponible en todos los países.

El avance del conocimiento sobre esta enfermedad ha sido vertiginoso, sobre todo después de que se describió como causa concluyente al tercer Retrovirus humano: el HTLV-III (*human T-Lymphotropic virus III*) que ahora se llama virus de la inmunodeficiencia humana, o virus del sida (VIH en español o HIV en inglés) (fig. 13.18).

El virus del VIH tiene nueve genes formados por 9749 pares de bases (el SIV tiene 10 genes). Todos los Retrovirus contienen los genes *gag* (el cual encifra a las proteínas internas estructurales y a las del cápside), *pol* (encifra a las tres enzimas necesarias para la replicación) y *env* (encifra las proteínas de la superficie, la gp120 y la gp41 que sobresalen de la envoltura lipídica y se unen a los receptores celulares).

Otros genes dentro del VIH son *tat* (cuyo producto es la proteína transactivadora), *rev* (regulador de la expresión de la proteína viral), *vif* (factor de infectividad del virus), *nef* (incorrectamente llamado factor regulador negativo, pero realmente es un factor que estimula), *vpr* (proteína R viral) y *vpu* (proteina U viral) (figs. 13.19 y 13.20).

Este virus tiene como material genético al ARN y cuando entra en la célula hospedera utiliza su enzima viral, la transcriptasa reversa, que emplea

N
W E
S

Total
3.2 % 5.3 %
26.7 %
12.3 %
47.2 %

Subtipo A
Subtipo D
Subtipo B
CRF AL
Subtipo C
Otros

Figura 13.17. Prevalencia en algunos países de los subtipos de VIH-I en 2002.

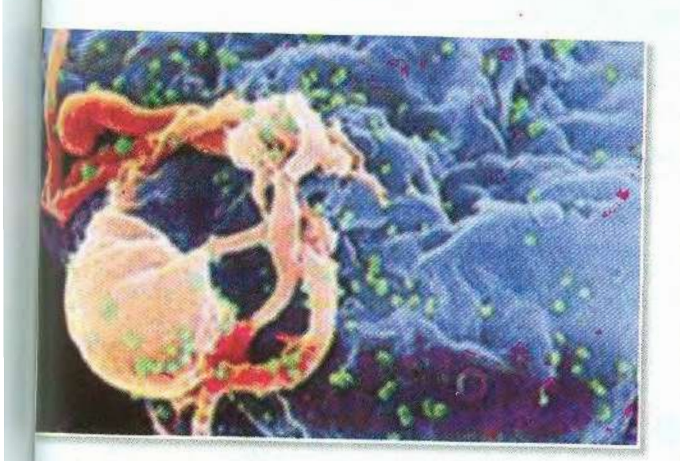


Figura 13.18. Micrografía electrónica de barrido del VIH-I (en verde) emergiendo de linfocitos cultivados. Los brotes redondos que surgen de la superficie celular representan los sitios de ensamble y gemación de los viriones.

el ARN viral como molde para ensamblar una molécula correspondiente de ADN. El ADN así formado se inserta entre los cromosomas del núcleo celular del hospedero, donde sirve de base para la replicación del virus.

En el caso del virus VIH-I, la célula hospedera frecuentemente es un linfocito T4, o sea, una célula blanca sanguínea que tiene una función central en la regulación del sistema inmunológico. Una vez que se ha introducido en la célula T4, el virus puede permanecer latente hasta que el linfocito sea estimulado inmunológicamente por una segunda infección. Entonces, el virus se reproduce a sí mismo y escapan las partículas de nuevos virus de las células gastadas haciendo perforaciones en la membrana celular, por lo cual el linfocito muere.

La consecuente disminución de las células T4 hace a un paciente vulnerable a infecciones opor-

Inmaduro

gp120, SU
gp41, TM
Gag precursor
ARN
HLA Clase II, DR
HLA Clase I
Gag-Pol (precursor)
Lípido

a)

p17, MA
gp 120, SU
p24, CA
gp 41, TM
p2
p7, NC
ARN
p1
HLA Clase II, DR
pC
Proteasa
RT
HLA Clase I
Integrasa
Lípido
Preproteasa
líder

b)

Figura 13.19. Dos versiones de la estructura detallada del virus del sida (VIH): forma inmadura (*a*), y forma madura (*b*).

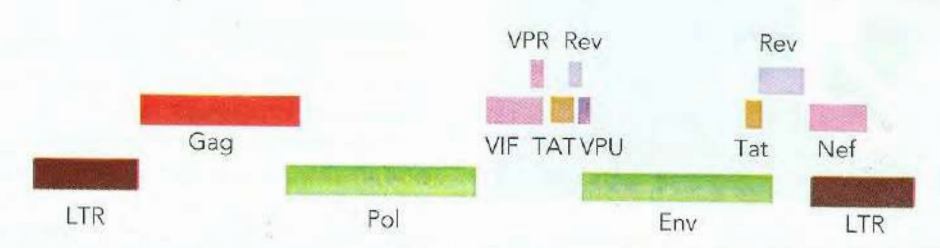


Figura 13.20. El genoma completo del ARN del VIH-I (9749 nucleótidos). Tiene nueve genes principales que encifran proteínas estructurales, las cuales se hallan en todos los Retrovirus y varios genes no estructurales ("accesorios") que son únicos del VIH.

tunistas, causadas por agentes que normalmente no lo dañarían si fuese una persona saludable. No se sabe, a la fecha, cómo se replica el virus I de un solo golpe, después de haber estado atenuado hasta por varios años.

Otro interrogante importante se relaciona con el amplio espectro de enfermedades con las cuales se asocian los virus. Aunque se ha dado mayor atención a los virus en relación con el sida, el VIH-I está asociado también con una enfermedad cerebral y varios tipos de cáncer.

La primera señal de que el sida era una nueva enfermedad consistió en la aparición de un cáncer raro, llamado sarcoma de Kaposi, presente en pacientes homosexuales, el cual es un tumor de los tejidos que forman los vasos sanguíneos en la piel o en órganos internos y que ya era conocido, principalmente entre los antiguos italianos y judíos, así como en África.

Pero a finales de 1970, una forma más agresiva de este mismo cáncer comenzó a aparecer entre varones de clase media, de raza blanca, un grupo en el cual esto había sido extremadamente raro. Varios de los pacientes nuevos, con el sarcoma de Kaposi, eran homosexuales. Estos jóvenes dieron las bases para los primeros informes de un nuevo síndrome; la información fue publicada en 1981 por Gottlieb (de la Universidad de California en Los Ángeles), Siegal (del Centro Médico Mount Sinai) y Henry Masur (del Hospital de Nueva York).

Entre los homosexuales jóvenes el nuevo síndrome incluía infecciones oportunistas, una disminución en las células T4 y, en algunos casos, el sarcoma de Kaposi. Los epidemiólogos del Centro para el Control de las Enfermedades de Estados Unidos notaron un aumento drástico en la neumonía causada por *Pneumocystis carinii*, que generalmente es un protozoario no patógeno, pero de amplia distribución. Se veía claro que surgía una nueva forma infecciosa por deficiencia inmunológica y se acuñó el nombre de sida para describirla.

Se encontró que el sida se difundía rápidamente entre quienes utilizaban drogas intravenosas y en los receptores de transfusiones frecuentes de sangre, así como en haitianos.

Otras investigaciones

Una base para aseverar que el sida era producido por un virus fueron los estudios de M. Essex, de la Escuela de Medicina de Harvard, cuyos resultados apoyaban la idea de que un Retrovirus humano podría ser la causa de esta enfermedad. Essex había mostrado que el Retrovirus descubierto por Jarrett, virus de la leucemia de los felinos (FELV), puede causar leucemia o deficiencia inmunológica en gatos. Una pequeña variación en la envoltura del virus es la que determina si esta infección conduce a una supresión del sistema inmunológico o a un cáncer.

Más tarde, con base en estos resultados y los de Gallo (quien se había dedicado al estudio del HTLV-I y del HTLV-II, los cuales fueron aislados por este grupo en 1982), fue posible buscar el agente del sida. Se utilizaron los métodos ya antes desarrollados para aislar el virus I, es decir, el virus cultivado en células T estimulados por el factor de crecimiento interleucina 2 (IL2) y detectar su presencia en ensayos sensibles a la transcriptasa reversa viral.

Estos métodos dieron resultados de inmediato. En 1982 se obtuvieron pruebas preliminares de la presencia de Retrovirus diferentes del HTLV-I y del II en tejidos de gente que tenía condiciones de sida o pre-sida.

El grupo de Montagnier, de Francia, junto con sus colegas Barré-Sinoussi y Chermann, fueron los primeros en publicar, en 1983, un estudio sobre un nuevo Retrovirus aislado de un paciente con linfoadenopatía, característico de algunos casos de pre-sida.

Los investigadores franceses le dieron a este virus el nombre de LAV (virus asociado a la linfadenopatía). Sin embargo, los hallazgos del grupo de Montagnier no eran definitivos porque se necesitaba demostrar, por medio de pruebas específicas con anticuerpos, que se trataba de un virus diferente del I y del II. Además, estos nuevos virus no podían cultivarse, pues inmediatamente después de que eran puestos en presencia de las células T, éstas morían, por lo cual no se podían preparar los reactivos específicos a partir de estos nuevos aislados.

El grupo de Gallo ya tenía reactivos para estos virus; como consecuencia, fue posible mostrar que los virus presentes en pacientes con sida, cuando menos, no eran ni el I ni el II.

El mismo grupo, en 1983, identificó varias líneas celulares que podrían ser infectadas con el virus y se resistían a ser aniquiladas; éstas se separaron y se permitió que proliferaran en clones de células genéticamente idénticas.

Se seleccionaron clones de leucocitos de una persona con leucemia y se encontró que varios de ellos tenían la combinación correcta con las características que se buscaban. El más productivo de ellos fue

el H9. Todas las líneas resistentes consisten en células T4 leucémicas que no mueren en el cultivo y, por tanto, son una fuente permanente de virus.

La pregunta que surgió de inmediato fue: ¿por qué ciertas líneas de células T4 resisten los efectos citopáticos de los virus?

Entre 1983 y 1984 el grupo de Gallo continuó dedicándose al cultivo del virus y logró obtener cantidades sustanciales para después producir el reactivo que pudiera identificar a varios aislados virales que estaban guardados.

Las pruebas iniciales mostraron que los 48 aislados de pacientes con sida o miembros de grupos en riesgo eran del mismo tipo; por el contrario, este virus no se encontró en ningún miembro del grupo control de 124 heterosexuales sanos. La producción continua del virus permitió obtener suficiente proteína viral que sirvió de base para una prueba sanguínea.

El Retrovirus identificado mostró afinidad por las células T4 y también capacidad para aniquilarlas. De acuerdo con la nomenclatura de los virus convencionales, los aislados recibieron el nombre de HTLV-III, y las cepas individuales fueron distinguidas por las iniciales del paciente de donde procedían.

Finalmente, se mostró que el LAV es una cepa diferente del mismo virus, por lo que el nombre VIH fue aprobado por un comité encargado de resolver los problemas causados por la existencia de nombres múltiples para el mismo objetivo biológico.

La otra pregunta que surgió fue: ¿cómo identifica el virus a las células T4? Esto se supone porque el virus interactúa a través de su envoltura externa con las células T4. La envoltura consiste en una membrana rodeada por moléculas de glucoproteínas, es decir, proteínas unidas a cadenas de azúcares. Cada glucoproteína tiene dos unidades: la gp 41 y la gp 120.

Cuando el VIH (antes HTLV-III) establece contacto con una célula, parece que la gp120 interactúa con una molécula de la célula T4 en su membrana más externa. Más tarde, la membrana celular forma una vesícula que introduce al virus en la célula (este proceso se conoce como endocitosis, y es una de las formas en que diversas moléculas necesarias para el metabolismo entran en la célula).

La muerte de las células T4 depende de la interacción de la envoltura viral con la membrana celular. Debido a que el virus emerge en forma de una masa de partículas, la célula no puede reparar los agujeros tan rápidamente como se forman y su muerte es inevitable.

Otra pregunta fue: ¿cómo es posible que el virus sea capaz de elevar sus índices de replicación tan rápidamente desde cero hasta un nivel suficientemente alto para aniquilar a la célula hospedera?

Para contestar esta pregunta habrá que recordar que el genoma en forma de ADN transcrito a partir del ARN del virus se encuentra integrado en los cromosomas de la célula como Provirus, los cuales incluyen los genes para los componentes de la partícula viral.

Parece ser que existe un conjunto de genes reguladores y su presencia hace que el genoma del VIH sea más complejo que cualquier otro Retrovirus conocido.

Complemento genético

El complemento genético de varios Retrovirus consiste principalmente en tres genes que encifran los componentes de la partícula viral: el de la parte central que contiene ARN (*gag*), el de la transcriptasa reversa (*pol*) y el de las proteínas de la envoltura (*env*). Estos genes están flanqueados por segmentos de ADN denominados en inglés *Long Terminal Redundancies* (LTR) (en español: redundancias terminales largas).

El gen *gag* (antígeno específico del grupo) da la informacion básica para la infraestrura del virus; encifra a p24, al cápside viral; p6 y p7, las proteínas del nucleocápside, y p17, una proteína de la matriz.

El gen *pol* ofrece el mecanismo básico para que se repliquen los Retrovirus; encifra a las enzimas virales, de las cuales las más importantes son la transcriptasa reversa, la integrasa y la proteasa, la cual fragmenta las proteínas derivadas de *gag* y *pol* en proteínas funcionales.

El gen *env* (significa *envelope*) encifra a gp160, el precursor de gp120 y gp41, que son las proteínas embebidas en la envoltura viral, que le permite al virus adherirse y fusionarse con las células blanco.

Aunque estos genes pueden ser alterados por mutación, todos, con excepción de *tev*, existen en las variantes de VIH, mientras que los otros ayudan al VIH para entrar en la célula hospedera y acelerar su replicación.

Los otros genes dentro del VIH son:

- *tat* (proteína transactivadora).
- *rev* (regulador de la expresión de la proteína del virus).
- *nef* (factor negativo regulador que retarda la replicación del VIH).

- *Vpr* (gen de la proteína R, que aún no tiene una función determinada).
- *Vpx* (gen de la proteina X). Se halla únicamente en VIH-2 y SIV.
- *vif* (factor de infectividad), con una función de activador.
- *vpu* (gen de la proteína U). Se requiere para la replicación y liberación viral. Está presente únicamente en VIH-1.
- *tev* (presente únicamente en algunos aislados de VIH-1). Resulta de la fusión de partes de los genes *tat*, *env* y *rev*, y encifra algunas proteínas con las propiedades de *tat* y a veces de *rev*.

Por el caso del genoma del VIH, se sabe que existen cuando menos otros cuatro genes que sirven para encifrar pequeñas proteínas que ayudan a regular la expresión genética. Uno de ellos regula la expresión; otro, la transcripción del ARN mensajero de los genes virales y lo traduce en proteínas, y otro más, controla el balance entre las diversas formas de mensaje viral.

Sin conocerse a la fecha todos los mecanismos que regulan la replicación del virus, se piensa que las pequeñas proteínas reguladoras interactúan con el Provirus de tal modo que se acelera la síntesis de los componentes virales y éstos, una vez ensamblados, salen de la célula de un solo golpe y la aniquilan.

La otra enfermedad causada por el VIH afecta el sistema nervioso central; esto se sabe porque este virus se encontró primero en el tejido cerebral y en la médula espinal de pacientes con sida.

Las células infectadas parecen tener algunas de las propiedades de los monocitos y macrófagos: pueden cruzar la barrera hematoencefálica que separa el sistema nervioso central del fluido sanguíneo. Posiblemente los macrófagos se infecten en la sangre y transportan el virus al cerebro. El virus parece tener un efecto patógeno directo que no depende de la deficiencia inmunológica.

La principal patología observada en el cerebro consiste en una proliferación anormal de células de la glía (células que rodean a las neuronas) y esto ocasiona pérdida de materia blanca, lo cual, junto con la materia gris, constituyen los dos principales tipos de tejido cerebral.

En la actualidad no se sabe cómo el virus ocasiona síntomas de demencia y otros síndromes neurológicos parecidos a la esclerosis múltiple. Mientras que los efectos neurológicos del VIH son distintos de la deficiencia inmunológica, el tercer tipo de patología, que es el cáncer, tiene una relación más ambigua.

La gente infectada con el virus tiene un alto riesgo de desarrollar, al menos, tres tipos de tumores:

- El sarcoma de Kaposi.
- Los carcinomas (incluyen los cánceres de piel, que frecuentemente aparecen en el recto de los homosexuales infectados.
- Los linfomas originados en los linfocitos B.

En algunos casos los tumores parecen ser independientes de las deficiencias inmunológicas porque los homosexuales pueden tener un alto riesgo de desarrollar el sarcoma de Kaposi, aunque no estén infectados con el virus del sida.

Es muy probable que otros patógenos distintos al VIH, quizá agentes trasmitidos sexualmente, sean los que se hallan involucrados en este tipo de tumores; sin embargo, la infección por el VIH aumenta enormemente el riesgo de que se desarrolle el sarcoma de Kaposi.

Por tanto, es muy factible que la disminución de la respuesta inmunológica permita que los agentes causales de tumores secundarios produzcan infección y se repliquen libremente.

El conocimiento que se tiene sobre el VIH ha permitido pensar en las distintas formas de tratamiento y prevención. Dentro de las terapias más prometedoras están las que se basan en el bloqueo de la transcriptasa reversa, en lo que se refiere al ensamble del ARN viral destinado a formar el Provirus.

Las drogas utilizadas con este fin son análogos químicos de los nucleótidos que forman las unidades de ADN.

Cuando se aplica el nucleótido análogo a una célula infectada, la transcriptasa reversa lo incorpora a la cadena de ADN en crecimiento y debido a que este nucleótido no puede formar puntos de unión con la siguiente subunidad nucleotídica, la cadena se trunca y no puede integrarse al cromosoma. Debido a esto la replicación viral se interrumpe y la infección se detiene.

El estado de la infección se determina midiendo el número de linfocitos T $CD4^+$ en el paciente y el nivel o carga viral de VIH en la sangre (fig. 13.21).

La infección por VIH consiste básicamente de cuatro etapas:

- Periodo de incubación.
- Infección aguda.
- Etapa de latencia.
- Sida.

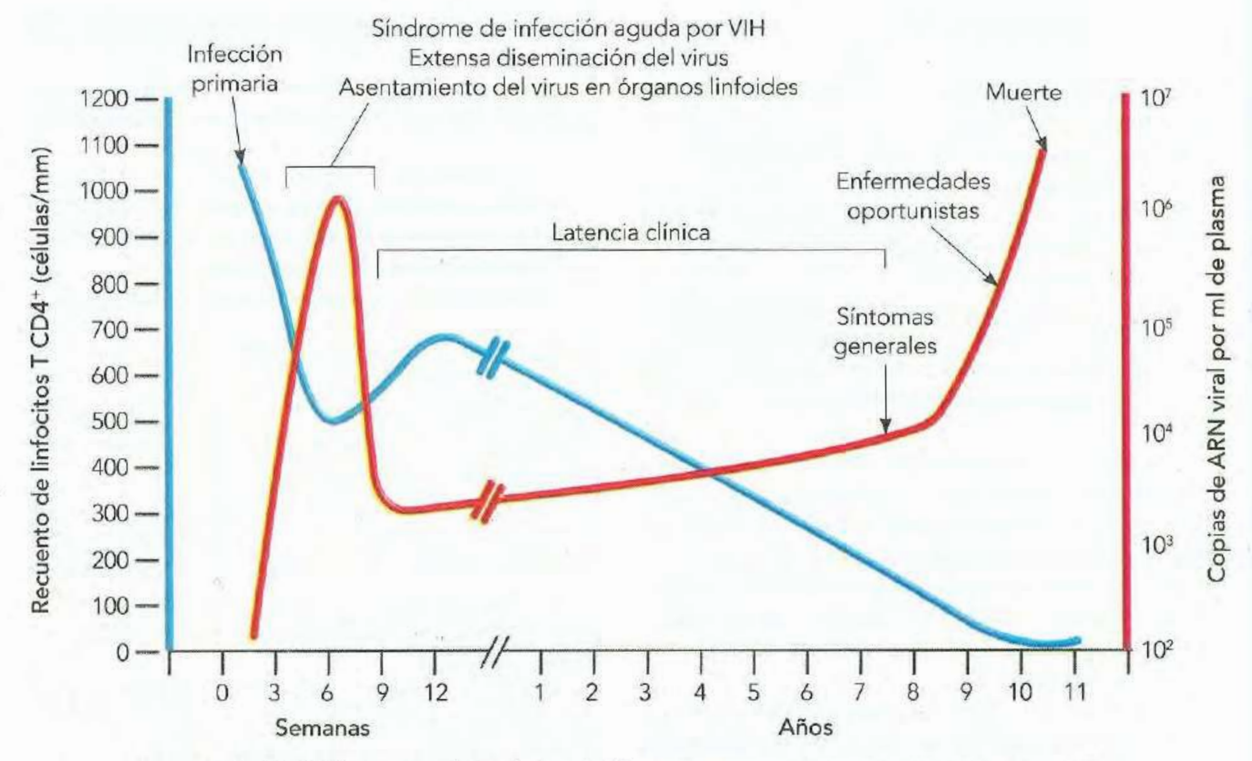


Figura 13.21. Gráfica característica de la relación entre copias de VIH (carga viral) y número de linfocitos T CD4, durante el curso de un individuo infectado por VIH sin tratamiento. En particular los plazos varían ampliamente de un infectado a otro. Puede verse la evolución del número de linfocitos T $CD4^+$ (celulas por $\mu\ell$) (en color azul), y la evolución de la carga viral (copias de VIH ARN por ml de plasma) (en color rojo).

Periodo de incubación. Se presenta después de la infección, es asintomático y dura de dos a cuatro semanas.

Infección aguda. Dura aproximadamente 28 días e incluye síntomas como fiebre, linfadenopatía (nódulos linfáticos inflamados), faringitis (garganta irritada), rash, mialgia (dolor muscular) y pequeñas úlceras en boca y esófago.

Latencia. Presenta pocos o ningún síntoma que puede durar desde dos semanas hasta 20 años o más.

Sida. Última etapa final de la infección por el VIH y muestra los síntomas de varias enfermedades por infecciones oportunistas (fig. 13.22).

Drogas que se usan en el tratamiento de la infección por VIH

Uno de los obstáculos para el tratamiento del VIH es su elevada variabilidad genética.

Existen más de 20 drogas antirretrovirales aceptadas, pero no todas cuentan con licencia o están disponibles en todos los países, además de que algunas, como los inhibidores de la integrasa, sólo están disponibles en países con grandes recursos.

Las drogas antirretrovirales se clasifican en general por la fase que inhibe el ciclo del Retrovirus. Cada uno de estos grupos de drogas atacan al VIH de una manera diferente:

1. Análogos de nucleósidos (ddNTPs) y nucleótidos que inhiben la transcriptasa reversa (nRTI) incorporándose dentro del nuevo ADN viral recientemente sintetizado y previniendo que la RT polimerice el resto del ADN.

2. Nucleósidos no análogos (NNRTI), inhibidores de la transcriptasa reversa que al unirse al sitio activo p66 de la polimerasa interfieren con su función.

3. Inhibidores de la proteasa (PIs).

4. Inhibidores de la integrasa, la cual es respon-

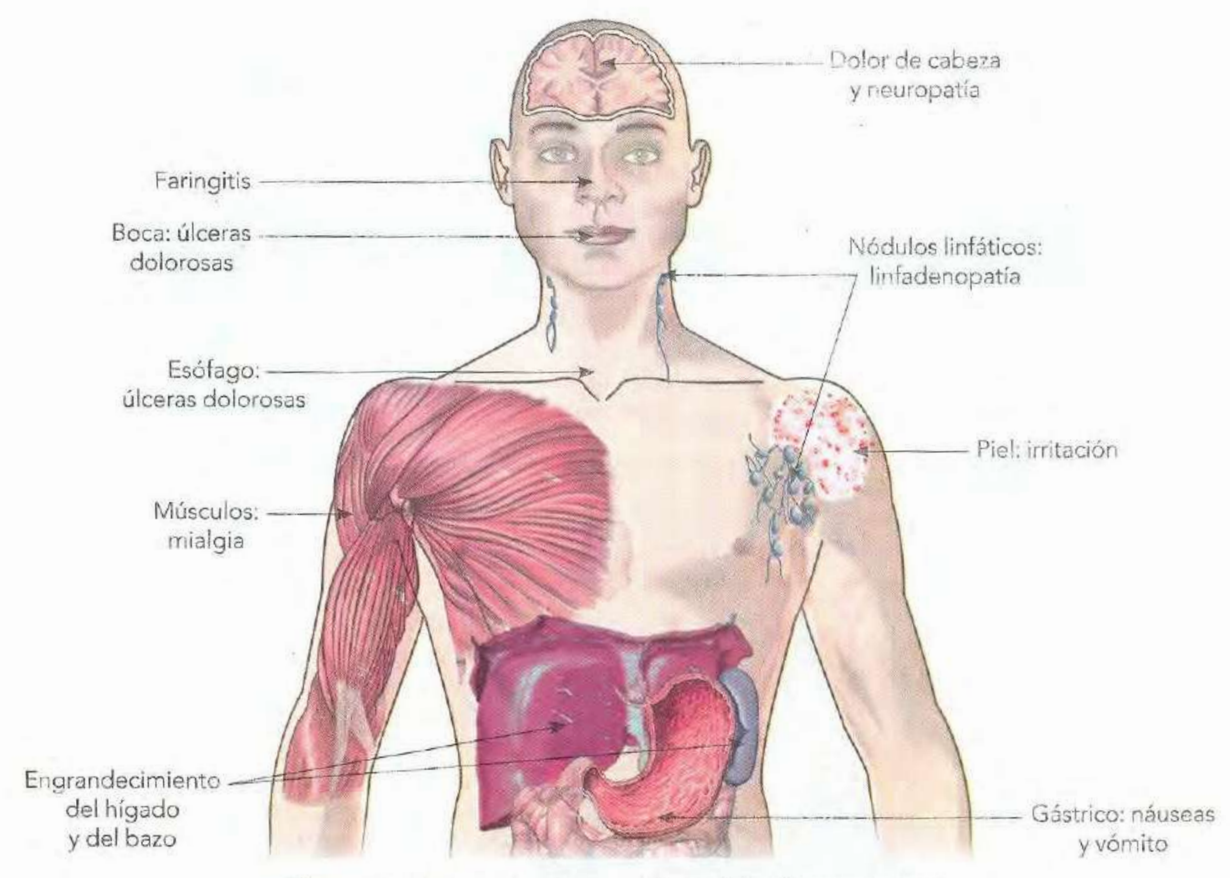


Figura 13.22. Principales síntomas de una infección aguda por VIH.

sable de la integración del ADN viral al ADN de la célula infectada.

5. Inhibidores de la entrada (o fusión) del VIH-I a la célula huésped.

6. Inhibidores de la maduración (inhiben el último paso en *gag*, proceso en el cual la poliproteína del cápside viral es rota; por tanto, bloqueando la conversión de ésta en cápside maduro (p24). Como las partículas virales tienen un núcleo defectuoso, los viriones consisten en partículas no infecciosas.

El problema con los análogos de nucleósidos y nucleótidos es que no son específicos para la VIH-I RT y, por tanto, pueden interferir con otras ADN polimerasas ocasionando efectos colaterales.

Los inhibidores no análogos de nucleósidos son más específicos para inhibir a la VIH-I RT y tienen menos efectos colaterales; sin embargo, son capaces de producir mutantes resistentes a las drogas (figs. 13.23 y 13.24).

Una de las razones por la cual es muy difícil inhibir al VIH-I es porque a menudo es resistente a las drogas, y a diferencia de varias ADN polimerasas, la RT es muy imprecisa cuando polimeriza nuevas bandas de ADN. Generalmente, hace un error por cada 5000 nucleótidos que incorpora dentro de la banda de ADN, comparado con la ADN polimerasa que comete un error por cada millón de nucleótidos.

Esta imprecisión de la RT ocasiona mutaciones en el genoma de VIH-I que son ventajosas para el virus, el cual continuamente adquiere resistencia al sistema inmune y a las nuevas drogas.

Recientemente se ha observado que la *azidotimidina* (AZT) puede llegar a reducir la mortalidad de pacientes que han contraído sida o pre-sida.

Debemos aclarar que la AZT fue concebida hace varios años como una droga anticáncer, pero se dejó de usar y ahora se ha comenzado a utilizar para tratar a los pacientes con sida. Sin embargo, no se sabe qué tan tóxica sea cuando se usa por periodos largos.

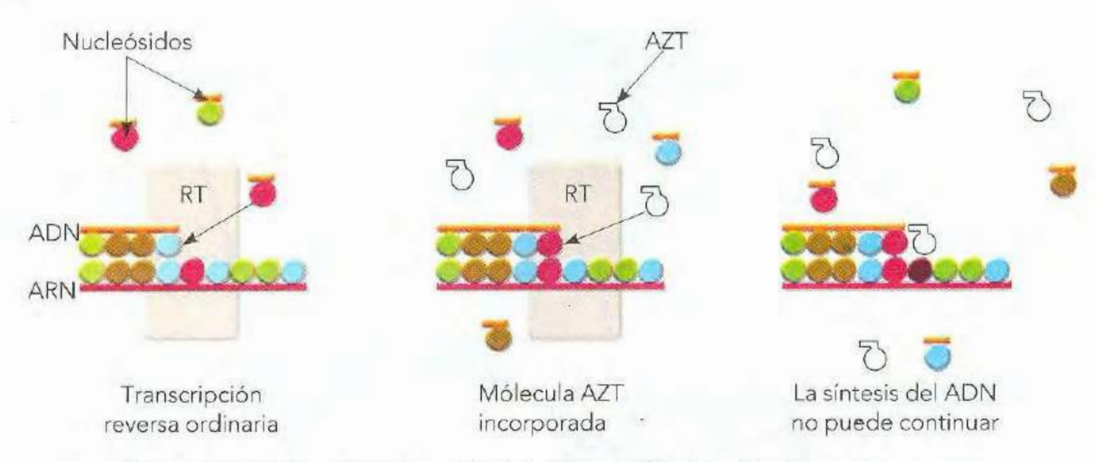


Figura 13.23. Un análogo de nucleósido inhibidor (AZT), el cual impide que la transcriptasa reversa sintetice el ADN.

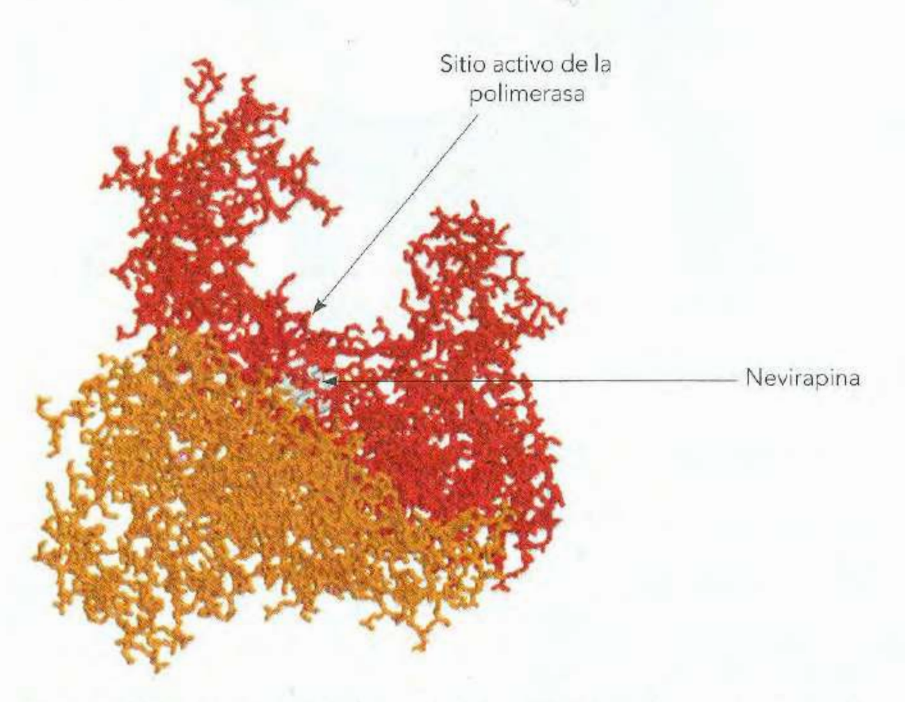


Figura 13.24. Inhibidor no nucleósido análogo (nevirapina), que interactúa con un sitio específico cercano al sitio activo de la polimerasa, interfiriendo con la función de la transcriptasa reversa.

Los inhibidores de proteasa generalmente son menos adecuados para comenzar un tratamiento debido al costo y al número de pastillas que deben administrarse, así como a los efectos colaterales que causan estas drogas.

La combinación de drogas más común que se da al comienzo del tratamiento consiste en utilizar dos NRTIs combinadas con un NNRTI o un "boosted" inhibidor de proteasa. El *ritonavir* (en pequeñas dosis) se utiliza como booster; acentuando los efectos de los inhibidores de la proteasa y disminuyendo la dosis.

Algunas drogas antirretrovirales han sido combinadas en una sola píldora a la cual se le llama "combinación de dosis fija", esto reduce el número de píldoras que habría que tomar cada día.

Terapia de primera y segunda líneas

Al comienzo del tratamiento, a la combinación de drogas que recibe un paciente se le llama *terapia de primera línea*, pero si después de algún tiempo el VIH se hace resistente a esta combinación, o los efectos colaterales son malos, entonces se cambia a una *terapia de segunda línea*, la cual incluye un mínimo de tres drogas, una de las cuales debe ser de nuevo tipo.

Terapia con combinación de drogas

El ciclo viral de VIH puede ser tan breve como de 1.5 días, a partir de la entrada del virus en la célula, replicación, ensamble y liberación de virus para infectar a otras células.

El VIH adolece de las enzimas que puedan corregir los errores que se presentan cuando convierte su ARN en ADN, vía la transcripción reversa. Su ciclo viral corto e índice de error alto hacen que el virus mute rápidamente, resultando en una elevada variabilidad genética del VIH.

A medida que haya más copias activas del virus, habrá mayor posibilidad de que aparezca la resistencia a las drogas antirretrovirales, así que la terapia por combinación evitará la resistencia, al suprimir la replicación del VIH.

Las combinaciones más usuales consisten en dos nucleósidos-análogos RTI y un no nucleósido-análogo RTI o inhibidor de proteasa. A esta combinación de tres drogas se le denomina "triple coctel".

La falta de continuidad en el tratamiento por drogas es una causa primordial en el desarrollo de resistencia a los medicamentos en los pacientes. Quienes más se apegan a este ritmo pueden mantener un régimen por 10 años sin que se desarrolle alguna resistencia. Esto aumenta las posibilidades de un largo periodo de sobrevivencia y la posibilidad de que existan más drogas disponibles para el paciente por periodos más prolongados.

CÓMO EL VIH SE HACE RESISTENTE A LAS DROGAS

Es importante reconocer que la resistencia a las drogas se presenta debido a las mutaciones del VIH que suceden al azar en miles de millones de virus que se producen todos los días, dando la oportunidad de que aparezca cuando menos un nuevo VIH que sea resistente a la droga.

Como el VIH infecta principalmente al sistema immune, o sea, a las células llamadas CD4, entonces estas células una vez infectadas no pueden realizar su función; por tanto, mientras más VIH menos células CD4 y más daño al sistema inmune.

La meta en el tratamiento del VIH es mantener el número de virus lo más bajo posible, esto se logra por medio de la combinación de drogas de diferentes clases.

Vacunas

Quizá una estrategia más prometedora sea el desarrollo de una vacuna. Pero para que ésta resulte efectiva debe provocar dos tipos de respuesta inmunológica:

a) Las células B deben ser estimuladas para producir anticuerpos neutralizantes que se unan a la cubierta del virus y eviten que entre en las células.
b) El sistema con células T debe ser capaz de descubrir y atacar las células que hayan sido infectadas con el virus.

Aunque las personas infectadas con el VIH producen anticuerpos contra él, la cantidad de anticuerpo neutralizante es demasiado baja y la inmunidad celular es alterada por la muerte de las células T4. Una vacuna satisfactoria debe ser capaz de producir ambos tipos de respuesta inmunológica en alto grado.

Las dificultades del desarrollo de una vacuna son muy complejas debido a la variabilidad genética del virus. A diferencia de los que tienen pocas cepas, el VIH comprende un gran número de variantes que forman un continuo de cepas relacionadas.

Algunas variantes difieren en unos cuantos nucleótidos (80 de los 9500 que forman parte del genoma viral); otras, difieren en más de 1000 nucleótidos.

Tales diferencias se traducen en variaciones en la composición de las proteínas debido a que la secuencia de nucleótidos del genoma constituye la clave genética de las proteínas virales, y pueden originar variaciones en la actividad biológica de las cepas del VIH, que incluye preferencias para infectar, ya sea células T4 o macrófagos.

Los individuos infectados con el VIH pueden tener varias cepas de éste, todas íntimamente relacionadas en su estructura genética. El hecho de que coexistan cepas tan parecidas sugiere que con el virus es posible vacunar a personas infectadas contra una reinfección por cepas menos relacionadas. Esto ofrece una esperanza para el desarrollo de una vacuna sintética que pudiera hacer lo mismo, pero actualmente no hay ninguna vacuna capaz de cubrir toda esta profusión de cepas.

Hasta ahora se han hecho algunas vacunas específicas del tipo que neutralizan sólo algunas de las variantes del VIH.

Dentro de los logros se encuentran, fundamentalmente:

- Identificación de la causa del sida.
- Formulación de una prueba sanguínea.
- Primera terapia efectiva.
- Comienzo de la creación de una vacuna.

Aunque la terapia y la vacuna lleguen a ponerse en marcha, el problema del VIH es demasiado costoso, pues varios millones de individuos ya infectados desarrollarán la enfermedad antes de que esté disponible el tratamiento. Independientemente de la magnitud del problema, en África se ha observado, con base en resultados epidemiológicos, que un gran número de personas sexualmente activas ya están infectadas, y que la alta prevalencia de infección se debe parcialmente a que una prueba universal de la fuente sanguínea está fuera del alcance económico de la mayoría de los países del continente (fig. 13.25).

El virus todavía se está trasmitiendo por sangre contaminada y ha tenido más tiempo para difundirse en África que en cualquier otra parte del mundo.

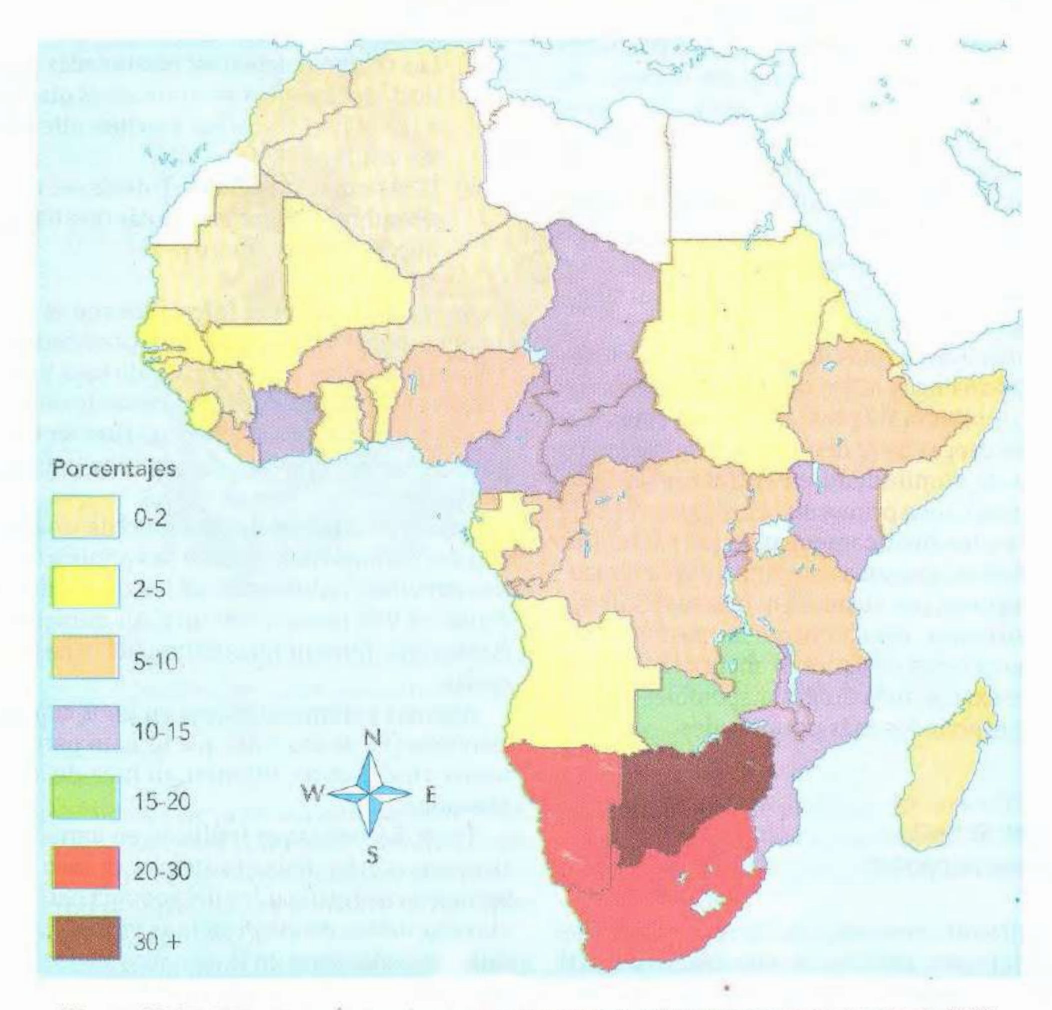


Figura 13.25. VIH-sida en África. Porcentajes de personas infectadas en ese continente en 1999.

Los drásticos efectos del virus del sida se han observado en las pruebas realizadas con sueros de la sangre almacenada de varias partes del orbe. Tales pruebas indican que los sueros de 1960 y 1970 no tienen anticuerpos contra el VIH en ningún lugar del mundo, excepto en una pequeña región de África Central, donde los primeros signos de infección se encontraron en muestras de suero tomadas en 1950.

Parece ser que después de permanecer restringido a esta región por algún tiempo, el virus comenzó a difundirse al resto de África Central durante la primera mitad de la década de 1970 y más tarde, en la misma década, alcanzó a Haití y después a Europa y América (fig. 13.26).

El análisis del origen de la difusión del VIH conduce a una conclusión que todavía no se ha dado a conocer suficientemente.

El sida no es una enfermedad exclusiva de los homosexuales, de los drogadictos o de algún grupo particular en riesgo. El virus se difunde por contacto íntimo y no importa la forma en que éste se realice.

La difusión tan rápida del virus depende de la congregación de personas infectadas en un grupo que sea suficientemente grande para que con unas cuantas exposiciones se produzca una infección; el grupo no tiene que estar formado por homosexuales o drogadictos: en África y en Estados Unidos ese grupo está formado también por heterosexuales.

Trasmisión

Tres rutas principales de trasmisión para el VIH han sido identificadas. El VIH-2 se trasmite menos frecuentemente desde la madre al hijo o por la ruta sexual, como sucede con el VIH-1.

Vía sexual

La mayoría de las infecciones por VIH se contraen por medio de relaciones sexuales sin protección. La trasmisión se lleva a cabo cuando las secreciones sexuales infectadas de una pareja se ponen en contacto con las membranas mucosas genitales, orales o rectales de la otra pareja.

El uso correcto y consistente de condones de látex reduce el riesgo de trasmisión hasta en 85 %. El empleo de espermicidas aumenta el riesgo en la mujer debido a la inflamación de la vagina.

Por otra, los expertos de la OMS y la UNAIDS opinan que la "circuncisión de los varones" reduce el riesgo de infección por VIH.

Por sangre o producto sanguíneo

En general, si la sangre infectada se pone en contacto con alguna herida expuesta, el VIH se puede trasmitir. Esta ruta es la responsable de las infecciones en quienes emplean droga por vía intravenosa, hemofílicos y receptores de transfusiones sanguíneas.

Los trabajadores en la atención a la salud como enfermeras, laboratoristas y médicos pueden infectarse ocasionalmente. También están expuestos los que efectúan o reciben tatuajes, o que se ponen "piercings".

De madre a hijo

La trasmisión del virus desde la madre al hijo puede suceder *in utero* durante el embarazo y en el alumbramiento. La alimentación con leche materna presenta un riesgo de infección para el pequeño.

Otras rutas

El VIH se ha encontrado en bajas concentraciones en saliva, lágrimas y orina de individuos infectados, pero no se han registrado casos de infección por estas secreciones y el riesgo potencial de trasmisión es poco probable.

Virus VIH-2 (antes HTLV-IV)

El cuarto Retrovirus humano T-linfotrópico fue aislado en 1985 de prostitutas senegalesas aparentemente sanas y se le llamó HTLV-IV (ahora VIH-2), el cual tiene proteínas virales parecidas a las de los virus STLV-3 y VIH-1.

Aunque el virus HTLV-IV/VIH-2 prevalece entre los grupos de alto riesgo en África Occidental, este virus no está asociado con la inmunosupresión, lo cual sugiere que es una especie única de patogenicidad específica similar al virus STLV-3mac (*Simian T-Lymphotropic Virus type 3*).

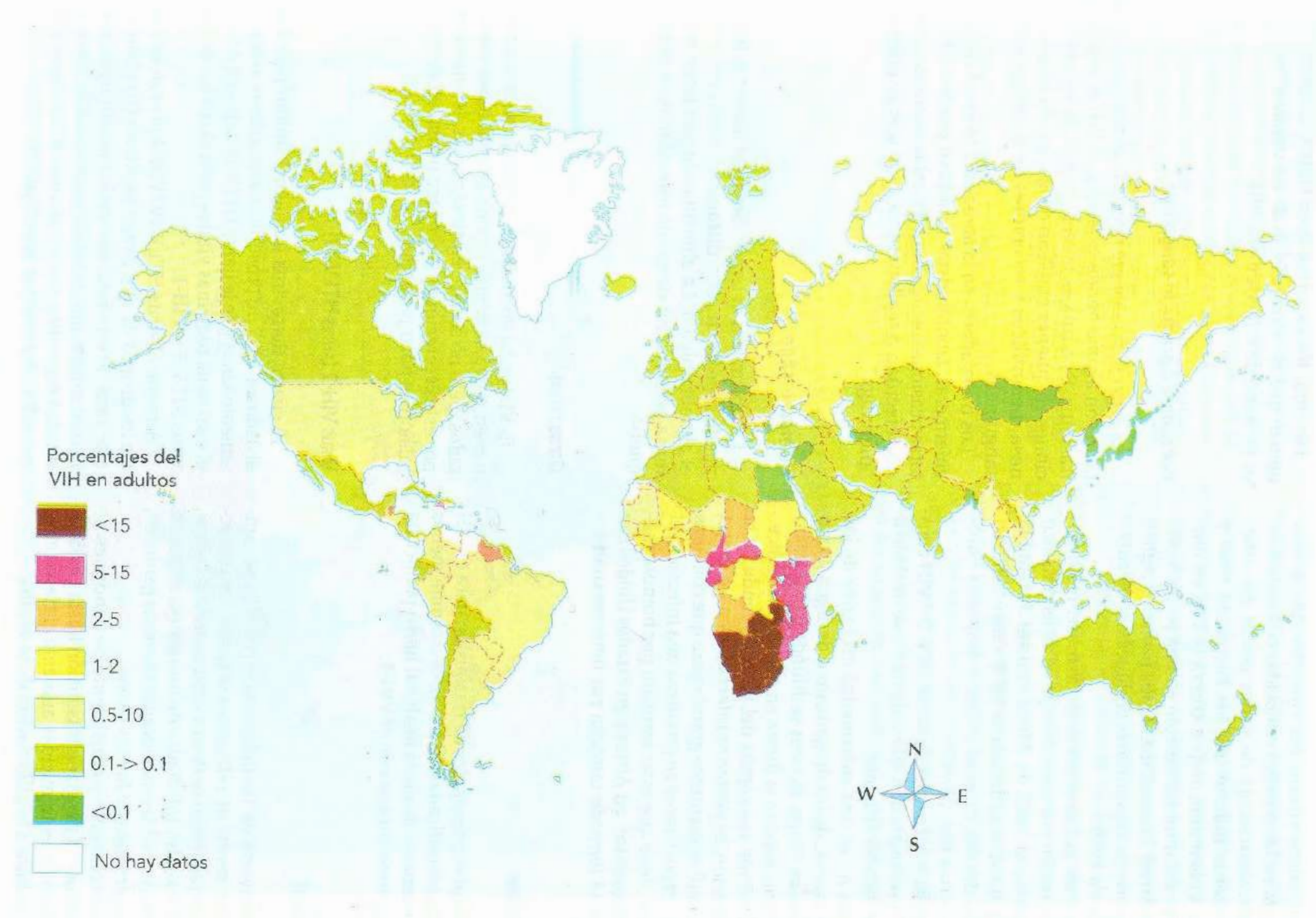


Figura 13.26. Prevalencia del VIH entre adultos jóvenes de 15 a 49 años por país a fines de 2005.

Como en los casos de los grupos N y O, el VIH-2 no se ha detectado fuera de África. El primer caso en Estados Unidos fue en 1987.

Otros dos virus que causan deficiencia inmunológica y están relacionados con el HTLV-IV se han descubierto en la misma región de África, por el grupo del Instituto Pasteur y un grupo de investigadores suecos; los nombres asignados a los virus son LAV-2 (virus asociado a la linfadenopatía) y SBL (State Bacteriology Laboratory) aislado de un paciente de África Occidental, con síntomas clínicos de inmunodeficiencia.

BIBLIOGRAFÍA

Baier, M., Dittmar, M. T., Cichutek, K. y Kurth, R., "Development of vivo of genetic variability of simian immunodeficiency virus", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **88(18)**:8126-30, 1991.

Bell, D. M., "Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview", *Am. J. Med.*, **102(5)**:9-15, 1997.

Buchbinder, S. P., Katz, M. H., Hessol, N. A. y cols., "Long-term HIV-1 infection without immunologic progression", *AIDS*, **8(8)**:1123-8, 1994.

Chan, D. C., Fass, D., Berger, J. M. y Kim, P. S., "Core Structure of gp41 from the HIV Envelope Glycoprotein", *Cell*, **89**:263-73, 1997.

Chan, D. y Kim, P., "VIH entry and its inhibition", *Cell*, **93(5)**:681-4, 1998.

Chohan, B., Lavreys, L., Rainwater, S. M. y Overbaugh, J., "Evidence for frequent reinfection with human immunodeficiency virus type 1 of a different subtype", *J. Virol.*, **79(16)**:10701-8, 2005.

Clapham, P. R., McKnight, A., "HIV-1 receptors and cell tropism", *Br. Med. Bull.*, **58(4)**:43-59, 2001.

Coffin, J., Haase, A., Levy, J. A., y cols., "What to call the AIDS virus?", *Nature*, **321(6065)**:10, 1986.

Cohen, J., "The Controversy over HIV and AIDS" (PDF)", *Science*, **266(5191)**:1642-1649, 1994.

Coovadia, H. "Antiretroviral agents-how best to protect infants from HIV and save their mothers from AIDS", *N. Engl. J. Med.*, **351(3)**:289-292, 2004.

Daniel, M. D., King, N. W., Letvin, N. L. y cols., "A new type D Retrovirus isolated from macaques with an immunodeficiency syndrome", *Science*, **223(4636)**:602-5, 1984.

Deng, H. y cols., "Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1", *Nature*, **381(6584)**:661-6, 1996.

Ding, J. y cols., "Structure of HIV-1 reverse transcriptase in a complex with non-nucleoside inhibitor a-APA R 95845 at 2.8 A resolution", *Structure*, **3(4)**, 1995.

Donegan, E., Stuart, M., Niland, J. C. y cols., "Infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) among recipients of antibody-positive blood donations", *Ann. Intern. Med.*, **113(10)**:733-739, 1990.

Duesberg, P. H., "HIV is not the cause of AIDS", *Science*, **241(4865)**:514, 1988.

Dybul, M., Fauci, A. S., Bartlett, J. G. y cols., "Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV, Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents", *Ann. Intern. Med.*, **137(5)**:381-433.

European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV, "Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples", *BMJ*, **304(6830)**:809-813, 1992.

Ferrantelli, F., Cafaro, A. y Ensoli, B. "Nonstructural HIV proteins as targets for prophylactic or therapeutic vaccines", *Curr. Opin. Biotechnol.*, **15(6)**:543-556, 2004.

Galéa, P. y Chermann, J. C., "HIV as the cause of AIDS and associated diseases", *Genetica*, **104(2)**:133-42, 1998.

Gao, F., Bailes, E., Robertson, D. L. y cols., "Origin of HIV-1 in the Chimpanzee Pan troglodytes troglodytes", *Nature*, **397(6718)**:436-441, 1999.

Heath, K. V., Singer, J., O'Shaughnessy, M. V. y cols., "Intentional Nonadherence Due to Adverse Symptoms Associated With Antiretroviral Therapy", *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **31(2)**:211-217, 2002.

Holzammer, S., Holznagel, E., Kaul. A. y cols., "High virus loads in naturally and experimentally SIVagm-infected African green monkeys", *Virology*, **283(2)**:324-31, 2001.

Hsiou, Y., Ding, J., Das K. y cols., "Structure of unliganded HIV-1 reverse transcriptase at 2.7 A resolution: implications of conformational changes for polymerzation and inhibition mechanisms", *Structure*, **4(7)**, 1996.

Joint United Nations Programme on VIH/AIDS. "Overview of the global AIDS epidemic" (PDF format), Report on the global AIDS epidemic, 2006.

Kahn, J. O. y Walker, B. D., "Acute Human Immunodeficiency Virus type 1 infection", *N. Engl. J. Med.*, **331(1)**:33-39, 1998.

Kanki, P. J., Hopper, J. R. y Essex, M., "Origen of HIV-1 and HTLV-4/HIV-2", *Scienses*, **511**:370-5, 1987.

Kaplan, E. H., Heimer, R., "HIV incidence among New Haven needle exchange participants: updated estimates from syringe tracking and testing data", *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, **10(2)**:175-176, 1995.

Keele, B. F. y cols., "Chimpanzee Reservoirs of Pandemic and Nonpandemic HIV-1", *Science Online*, **25**:523, 2006.

Knight, S. C., Macatonia, S. E. y Patterson, S., "HIV-I infection of dendritic cells", *Int. Rev. Immunol.*, **6(2-3)**:163-75, 1990.

Koot, M., Van 't Wout A. B., Kootstra, N. A., De Goede, R. E. y cols., "Relation between changes in cellular load, evolution of viral phenotype, and the clonal composition of virus populations in the course of human immunodeficiency virus type 1 infection", *J. Infect. Dis.*, **173(2)**:349-54, 1996.

Kurth, R. y Norley, S., "Why don't the natural hosts of SIV develop simian AIDS?", *J. NIH Res*, **8**:33-37, 1996.

Lawn, S. D., "AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection", *J. Infect. Dis.*, **48(1)**:1-12, 2004.

Leynaert, B., Downs, A. M., De Vincenzi, I., "Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus: variability of infectivity throughout the course of infection. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV", *Am. J. Epidemiol.*, **148(1)**:88-96, 1998.

Lifson, A. R., "Do alternate modes for transmission of human immunodeficiency virus exist? A review", *JAMA*, **259(9)**:1353-6, 1988.

Martinez-Picado y col., "Antiretroviral resistance during successful therapy of human immunodeficiency virus type 1 infection", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **97(20)**:10948-10953, 2000.

Montessori, V., Press, N., Harris, M. y cols., "Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection", *CMAJ*, **170(2)**:229-238, 2004.

Moore, J. P., "Coreceptors: implications for HIV pathogenesis and therapy", *Science*, **276(5309)**:51-2, 1997.

Morgan, D., Mahe, C., Mayanja, B. y cols., "HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries?", *AIDS*, **16(4)**:597-632, 2002.

O'Brien S. J. y Goedert, J. J., "HIV causes AIDS: Koch's postulates fulfilled", *Curr. Opin. Immunol.*, **8(5)**:613-8, 1996.

Palella, F. J. Jr. y cols., "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators", *N. Engl. J. Med.*, **338(13)**:853-860, 1998.

———, "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection", *N. Engl. J. Med.*, **338(13)**:853-860, 1998.

Perrin L., Kaiser, L., Yerly, S., "Travel and the spread of HIV-1 genetic variants", *Lancet. Infect. Dis.*, **3(1)**:22-27, 2003.

Piatak, M. Jr., Saag, M. S., Yang, L. C. y cols., "High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR", *Science*, **259(5102)**:1749-1754, 1993.

Pollard, V. W. y Malim, M. H., "The HIV-1 Rev protein", *Ann. Rev. Microbiol.*, **52**:491-532, 1998.

Pope, M. y Haase, A., "Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection", *Nat. Med.*, **9(7)**:847-52, 2003.

Reeves, J. D. y Doms, R. W., "Human Immunodeficiency Virus Type 2", *J. Gen. Virol.*, **83(6)**:1253-65, 2002.

Ren, J., Esnouf, R., Hopkins, A. y cols., "The structure of HIV-1 reverse transcriptase complexed with 9-chloro-TIBO: lessons for inhibitor design", *Structure*, **3(9)**, 1995.

Robb, M. L., "Failure of the Merck HIV vaccine: an uncertain step forward", *Lancet* **372(9653)**:1857-1858.

Robertson, D. L., Hahn, B. H. y Sharp, P. M., "Recombination in AIDS viruses", *J. Mol. Evol.*, **40(3)**:249-59, 1995.

Schneider, M. F. y cols., "Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984-2004", *AIDS*, **19(17)**:2009-18, 2005.

Schwartz, O., Maréchal, V., Le Gall, S. y cols., "Endocytosis of major histocompatibility complex class I molecules is induced by the HIV-1 Nef protein", *Nat. Med.*, **2(3)**:338-42, 1996.

Siegfried, N., Muller, M., Deeks, J. y cols., "HIV and male circumcision-a systematic review with assessment of the quality of studies", *Lancet Infect. Dis.*, **5(3)**:165-73, 2005.

Smith, Johanna, A. y René Daniel, "Following the path of the virus: the exploitation of host DNA repair mechanisms by Retroviruses", *ACS. Chem. Biol.*, **1(4)**:217-26, 2006.

Smith y cols., "Incidence of HIV superinfection following primary infection", *JAMA*, **292(10)**:1177-8, 2004.

Stumptner-Cuvelette, P., Morchoisne, S., Dugast, M. y cols., "HIV-1 Nef impairs MHC class II antigen presentation and surface expression", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **98(21)**:12144-9, 2001.

Tang, J. y Kaslow, R. A., "The impact of host genetics on HIV infection and disease progression in the era of highly active antiretroviral therapy", *AIDS*, **17(4)**:S51-S60, 2003.

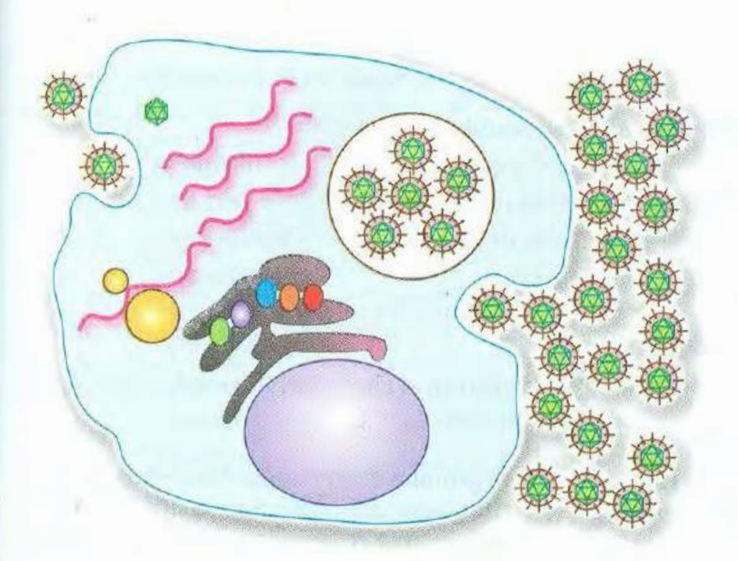
Thomson, M. M., Perez-Alvarez, L. y Najera, R., "Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy", *Lancet Infect. Dis.*, **2(8)**:461-471, 2002.

Varghese, B., Maher, J. E., Peterman, T. A. y cols., "Reducing the risk of sexual HIV transmission: quantifying the per-act risk for HIV on the basis of choice of partner, sex act, and condom use", *Sex. Transm. Dis.*, **29(1)**:38-43, 2002.

Wyatt, R., Sodroski, J., "The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens", *Science*, **280(5371)**:1884-8, 1998.

Zheng, Y. H., Lovsin, N. y Peterlin, B. M. "Newly identified host factors modulate HIV replication", *Immunol*, **97(2)**:225-34, 2005.

Zhu, T., Wang, N., Carr, A. y cols., "Genetic characterization of human immunodeficiency virus type 1 in blood and genital secretions: evidence for viral compartmentalization and selection during sexual transmission", *J. Virol.*, **70(5)**:3098-107, 1996.



14

Flavivirus

DENGUE, VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL, ENCEFALITIS JAPONESA, ENCEFALITIS TRASMITIDA POR ÁCAROS, FIEBRE AMARILLA, HEPATITIS C AGUDA Y CRÓNICA, HEPATITIS G

Los virus que se mencionan pertenecen a la familia *Flaviviridae*. Su nombre se deriva de una de las más grandes plagas de la historia: la fiebre amarilla, del latín *flavi*; la epidemia de la fiebre amarilla comenzó hace cientos de años, cuando el virus y su vector, un mosquito conocido como *Aedes aegypti*, fueron transportados al Nuevo Mundo en recipientes de agua, en barcos de esclavos desde el África Occidental.

Durante la construcción del Canal de Panamá el virus de la fiebre amarilla se difundió rápidamente hacia Norte y Sudamérica, aniquilando a miles de trabajadores.

Fue entonces cuando Carlos Finlay, un médico y científico cubano, dio las primeras pruebas en 1881 de que la fiebre amarilla era trasmitida por mosquitos y no por el contacto humano; Walter Reed, un médico militar estadounidense, confirmó la teoría de Finlay, demostrando la presencia del agente filtrable en la sangre de los pacientes con fiebre amarilla y la trasmisión por el insecto.

Fue la primera enfermedad que se demostró que era producida por un virus, que finalmente fue aislado y clasificado.

Ahora, las campañas para erradicar la fiebre amarilla han reducido drásticamente su incidencia, aunque todavía permanecen algunas áreas endémicas en África Occidental.

Clasificación y taxonomía

La familia Flaviviridae se compone de alrededor de 70 miembros, 13 de los cuales ocasionan enfermedades en los humanos. La mayoría de estos Flavivirus son Arbovirus del grupo B.

Por un tiempo, al Flavivirus se le asoció y clasificó dentro de la misma familia del Togavirus, pero no fue sino hasta 1984 cuando se le definió como perteneciente a otra.

Esto se debe a que aunque el Flavivirus posee un parecido aparente con el Togavirus, su estrategia de replicación es diferente, de manera notable (cuadro 14.1).

Cuadro 14.1. Flavivirus.

Grupo IV: virus ARN con sentido (+)			
Familia	*Género*	*Tipo y especie*	*Huésped*
Flaviviridae	Flavivirus	Ejemplo, virus de la fiebre amarilla	Vertebrados
	Pestivirus	Virus de la diarrea de los bovinos	Vertebrados
	Hepacivirus	Virus de la hepatitis C	Vertebrados

Morfología

Son virus esféricos, envueltos por una glucoproteína ("E"), y con un diámetro de 40-60 nm. El cápside está formado por dos proteínas: el nucleocápside ("C") y la matriz ("M").

Genoma

El genoma consiste de ARN (+) de una sola banda, ~10.5 kb (fig. 14.1). Tiene una cápsula 5', pero no está poliadenilada en la terminal 3'. La organización genética difiere de los Togavirus, puesto que tiene genes para las proteínas estructurales (en color rojo) en el extremo 5' del genoma, y los genes para las proteínas "no estructurales" (N. S. en azul) en el extremo 3'.

Replicación viral

Las etapas iniciales de replicación de los Flavivirus son parecidas a las de los Togavirus (se llevan a cabo en el citoplasma), pero hay diferencias importantes:

a) El genoma entero de los Flavivirus es traducido como una sola poliproteína, la cual después es rota en proteínas maduras (como en los Picornavirus).
b) La banda de ARN (−) complementaria es sintetizada por las proteínas NS como molde para la progenie.
c) Un elemento ARN5 promueve la síntesis del ARN viral sobre un genoma circular. Los mecanismos de replicación de los virus ARN de banda (+) todavía no están bien establecidos.
d) El ensamble se lleva a cabo durante la gemación, dentro de vacuolas citoplásmicas, en lugar de la superficie celular. La liberación se efectúa cuando se lisa la célula.

Por otra parte, el Flavivirus comparte una homología en la secuencia nucleotídica con ciertos virus de vegetales, como el del mosaico del tabaco y también muy similar a la de los Picornavirus.

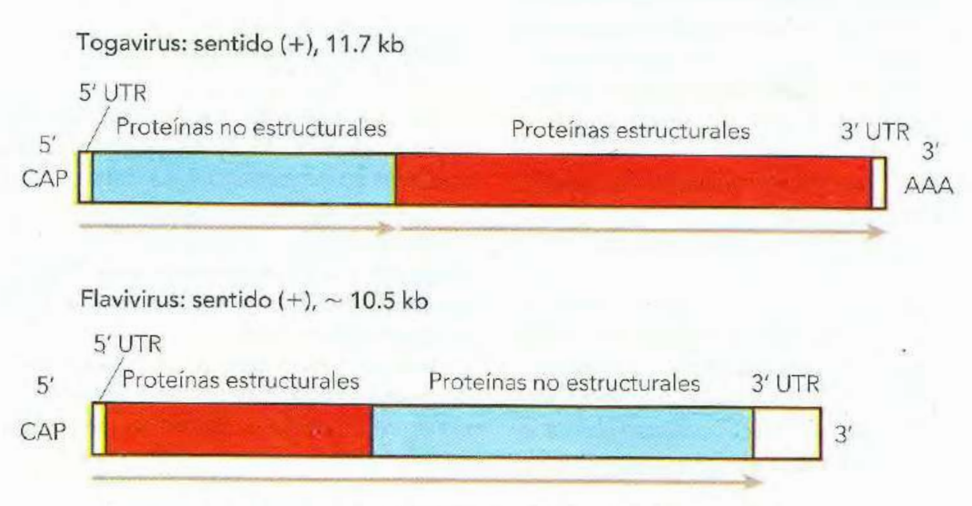


Figura 14.1. Comparación del genoma de los Togavirus con el de los Flavivirus.

Cuadro 14.2. Flavivirus en humanos.

Flavivirus	*Padecimiento que causa*
Dengue 1, 2, 3, 4	Fiebre, irritación de la piel (*rash*), artralgia, mialgia
Fiebre del Nilo Occidental	Rash, artralgia, mialgia
Encefalitis de St. Louis	Encefalitis
Encefalitis japonesa	Encefalitis
Encefalitis trasmitida por ácaros	Encefalitis
Fiebre amarilla	Fiebre hemorrágica, ictericia
Omsk	Fiebre hemorrágica
Hepatitis C	Hepatitis
Hepatitis G	Hepatitis

En el cuadro 14.2 se mencionan los Flavivirus en humanos y las enfermedades que causan.

La encefalitis de St. Louis es una enfermedad trasmitida por el mosquito *Culex*, que transporta el virus de la encefalitis. Dicho virus está relacionado con el de la encefalitis japonesa y es un miembro del subgrupo Flaviviridae. El padecimiento se manifiesta principalmente en los habitantes de Estados Unidos y ocasionalmente en Canadá y México.

La fiebre hemorrágica de Omsk es causada por el virus OHFV, un miembro de la familia de los Flavivirus, el cual fue descubierto en Omsk, Rusia, entre 1945 y 1947. La infección puede encontrarse en Siberia Occidental, en lugares como Omsk, Novosibirsk, Kurgan y Tyumen. El virus se propaga y se transfiere a los humanos vía el agua contaminada.

Trasmisión por artrópodos

Varios de los Flavivirus son trasmitidos a los humanos por medio de mosquitos vectores, como en el caso del dengue, la fiebre amarilla y la encefalitis japonesa y por otra parte, la encefalitis "tick-borne", por ácaros.

La trasmisión por medio de los insectos permite a los Flavivirus cruzar la barrera de las especies, puesto que el mismo artrópodo puede picar aves, reptiles y mamíferos, los cuales raramente viven en contacto unos con otros.

El virus puede persistir en los insectos por medio de la trasmisión transovárica y en los vertebrados, como aves, cerdos y monos, a través de su amplificación en el huésped, donde el virus causa únicamente una infección subclínica.

Excepto en los casos del dengue y la fiebre amarilla, los humanos no están involucrados en los ciclos primarios de la trasmisión, solamente cuando entran en estrecho contacto con artrópodos infectados, o al ingerir leche de animales contaminados.

En ciertas regiones geográficas los Arbovirus son enzoonóticos y la enfermedad es endémica, pero en la mayoría de las áreas la trasmisión por artrópodos y la infección por Flavivirus alcanza proporciones epidémicas a finales de la estación lluviosa o después de un desplazamiento de la población que altere el hábitat del artrópodo. La irrigación, la deforestación y la transportación aérea, que cubre grandes distancias, también aumentan la trasmisión de los Flavivirus.

Dengue

La fiebre del dengue y el dengue hemorrágico (DH) son enfermedades febriles agudas, trasmisibles en los trópicos, causadas por cuatro tipos de virus: DEN-1, DEN-2, DEN-3 o DEN-4, relacionados con los serotipos del género Flavivirus de la familia Flaviviridae, que incluye a un número peligroso de enfermedades trasmitidas por insectos además del dengue, como el Nilo Occidental, la fiebre amarilla, el virus TBE y la encefalitis de St. Louis.

Los cuatro serotipos del dengue dan reacción cruzada, pero no neutralización cruzada. Cuando sucede una reinfección, el organismo responde a la primera cepa con la cual fue infectado y desarrolla una respuesta inmune severa.

La captura del virus por los macrófagos aumenta la severidad de la enfermedad (fiebre por dengue hemorrágico). Este fenómeno es específico del

dengue y se conoce como exacerbación inmunológica.

En el caso del dengue, los anticuerpos maternos, o adquiridos en forma natural contra un serotipo no dan protección contra la infección por otro serotipo, en realidad la exposición a una cepa puede exacerbar la enfermedad causada por una segunda cepa.

Agente etiológico

La enfermedad la identificaron como tal Ashburn y Craig, en 1907, por primera vez como el agente etiológico de la fiebre del dengue; éste y el virus de la fiebre amarilla quedaron establecidos desde entonces como virus filtrables y microscópicos, que causan enfermedades en humanos.

Finalmente, el virus del dengue fue aislado por primera vez en 1944 a partir de tejido neuronal de ratón, de manera independiente por Sabin, Kimura y Hotta.

El nombre de Arbovirus ("arbo", acrónimo del inglés *arthropod-borne*, transportado por artrópodos) fue acuñado en parte por William C. Reeves (1916-2004) para connotar la clase de virus transportados por insectos responsables de las enfermedades como paludismo, dengue, encefalitis y Nilo Occidental.

En 1954, Casal y Brown separaron los Arbovirus en grupo "A" para Alfavirus y grupo "B" para Flavivirus, basándose en sus diferencias antigénicas y en la respuesta humoral de reactividad cruzada durante ensayos de inhibición de la hemaglutinación.

En 1984, el ICTV estableció al virus del dengue como un Flavivirus de la familia Flaviviridae, ubicado en el grupo "B" de los Arbovirus.

La familia Flaviviridae agrupa a los virus de ARN de cadena simple de polaridad positiva, que se multiplican en células de vertebrados y de insectos vectores. Esta familia se halla representada por tres géneros:

- *Flavivirus* (en latín, *flavus*, amarillo).
- *Pestivirus* (en italiano, *pestis*, peste, plaga).
- *Virus de la hepatitis C* (en griego, *hepato*, hígado).

El género Flavivirus reúne en su mayoría a los virus asociados a enfermedades humanas y a algunos patógenos de animales domésticos o de interés económico. Además, consta de más de 70 virus clasificados en 10 grupos o especies, entre ellos: del dengue, de la encefalitis japonesa, TBE (del inglés *Tick-Borne Encephalitis*), de la fiebre amarilla, Modoc, MBE (del inglés *Mosquito-Borne Encephalitis*), Ntaya, virus del Río Bravo, S. Uganda de la fiebre amarilla y el virus Tyuleniy de las aves marinas.

El grupo de los virus del dengue está representado por cuatro serotipos: virus del dengue 1, 2, 3 y 4; los cuales exhiben características antigénicas y serología diferentes y además pueden presentar variantes genéticas (genotipos y topotipos) dentro de un mismo serotipo, relacionadas con la virulencia y la procedencia geográfica de la cepa.

Estructura viral

En general, los Flavivirus poseen una estructura uniforme; la envoltura del virión es ligeramente esférica y el nucleocápside contiene al virión. La estructura de la partícula viral infecciosa del dengue revela una estructura diferente; la superficie viral es inusualmente lisa y la membrana está completamente cubierta por la proteína E (fig. 14.2).

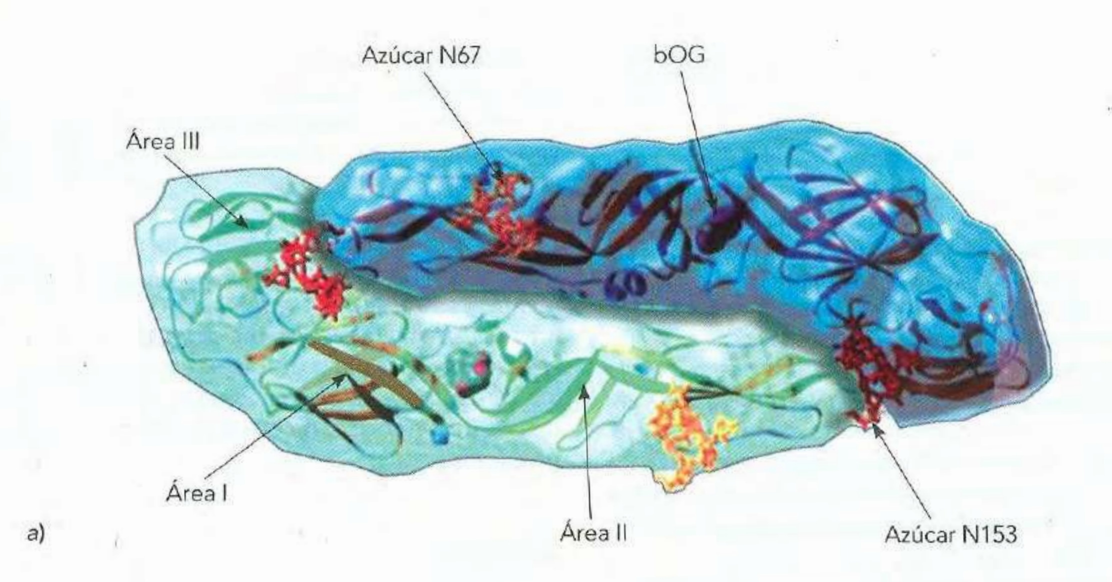
El genoma está compuesto por una sola molécula de ARN de cadena sencilla lineal, de sentido positivo, de 10 703 nucleótidos y de alta variabilidad genómica. Por sí mismos, los ácidos nucleicos son infecciosos, por lo que las autoridades de salud recomiendan manejar este virus en el nivel de bioseguridad 2 (BLS-2, por sus siglas en inglés). El material genético se encuentra protegido por una nucleocápside circular de simetría poliédrica; el diámetro del núcleo es de 25-30 nm.

Entre la envoltura y el nucleocápside se encuentra una bicapa lipídica, cuyos lípidos se derivan de la membrana celular del hospedero.

Características del vector

El dengue se trasmite a los humanos por el mosquito hembra denominado *Aedes aegypti* (*Stegomyia aegypti*) y raramente es causado por el *Aedes albopictus*, el cual es el principal trasmisor en el Hemisferio Occidental. El *Aedes aegypti* es un mosquito culícido, que puede ser portador del virus del dengue, de la fiebre amarilla, así como de otras enfermedades (fig. 14.3).

El *Aedes aegypti* es una especie diurna, con mayor actividad de picadura al amanecer y durante la puesta del Sol. Vive y deposita sus hue-



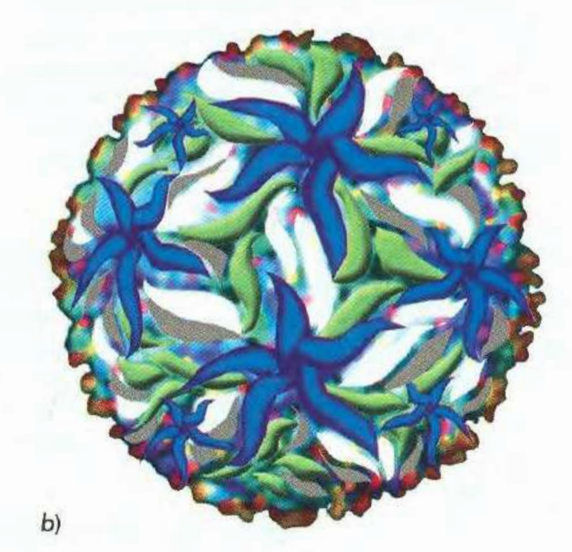


Figura 14.2. Representación de la superficie, de manera semitransparente, de la proteína E del virus del dengue; las dos subunidades en el dímero aparecen en dos diferentes tonos de azul *a*); distribución de las proteínas E sobre la superficie del virus del dengue *b*). [Fuente: Félix A. Rey, "Dengue virus envelope glycoprotein structure: New insight into its interactions during viral entry", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **100(12)**:6899-6901, 2003.]



Figura 14.3. Mosquito del dengue y de la fiebre amarilla.

vos en los alrededores e interior de las casas, así como en recipientes que se utilizan para el almacenamiento de agua para las necesidades domésticas.

En 2005 los estudios moleculares llevaron a reclasificar al mosquito vector de forma que actualmente el nombre que se usa es el de *Aedes aegypti*, como lo exigen a partir de diciembre de 2005 los editores de las revistas científicas más importantes.

Puede reconocerse por sus distintivas marcas blancas, aunque sus diferencias en aspecto con respecto de otros mosquitos pueden ser ligeras. Se encuentra más frecuentemente en los trópicos, pero está presente en los estados del sur de Estados Unidos (por ejemplo, Florida); comparte hábitat con

A. albopictus, que lo está desplazando en algunas zonas.

Epidemiología

El dengue posee una extensión geográfica similar a la del paludismo, pero a diferencia de éste, el dengue se encuentra a menudo en zonas urbanas de los países tropicales desarrollados.

Las primeras epidemias se produjeron casi simultáneamente en Asia, África y América del Norte en 1780. Una pandemia mundial comenzó en el sudeste de Asia en 1950 por dengue hemorrágico, el cual se ha convertido en una de las principales causas de muerte entre los niños de diversos países de esa región (fig. 14.4).

A principios de 2000 el dengue se convirtió en la segunda enfermedad más común de las trasmitidas por mosquitos y que afectan a los seres humanos, después del paludismo. Existen alrededor de 40 millones de casos de dengue y varios cientos de miles de casos de tipo hemorrágico cada año.

Importantes brotes tienden a ocurrir cada cinco o seis años y se piensa que es el resultado de los ciclos estacionales, que interactúan con una corta duración de la inmunidad cruzada para las cuatro cepas en las personas que han padecido el dengue.

El dengue hemorrágico es una forma más grave y puede ser mortal cuando no se trata adecuadamente. Es causado por la infección con uno de los mismos virus que provocan el dengue clásico, pero habiéndose infectado previamente con alguno de los otros. El virus no se puede trasmitir directamente de persona a persona y afecta por igual a niños y adultos.

Síntomas

A la fiebre por dengue se le conoce también como fiebre "quebrantahuesos", caracterizada por fiebre y dolor intenso en las articulaciones y músculos, inflamación de los ganglios linfáticos y erupción ocasional de la piel.

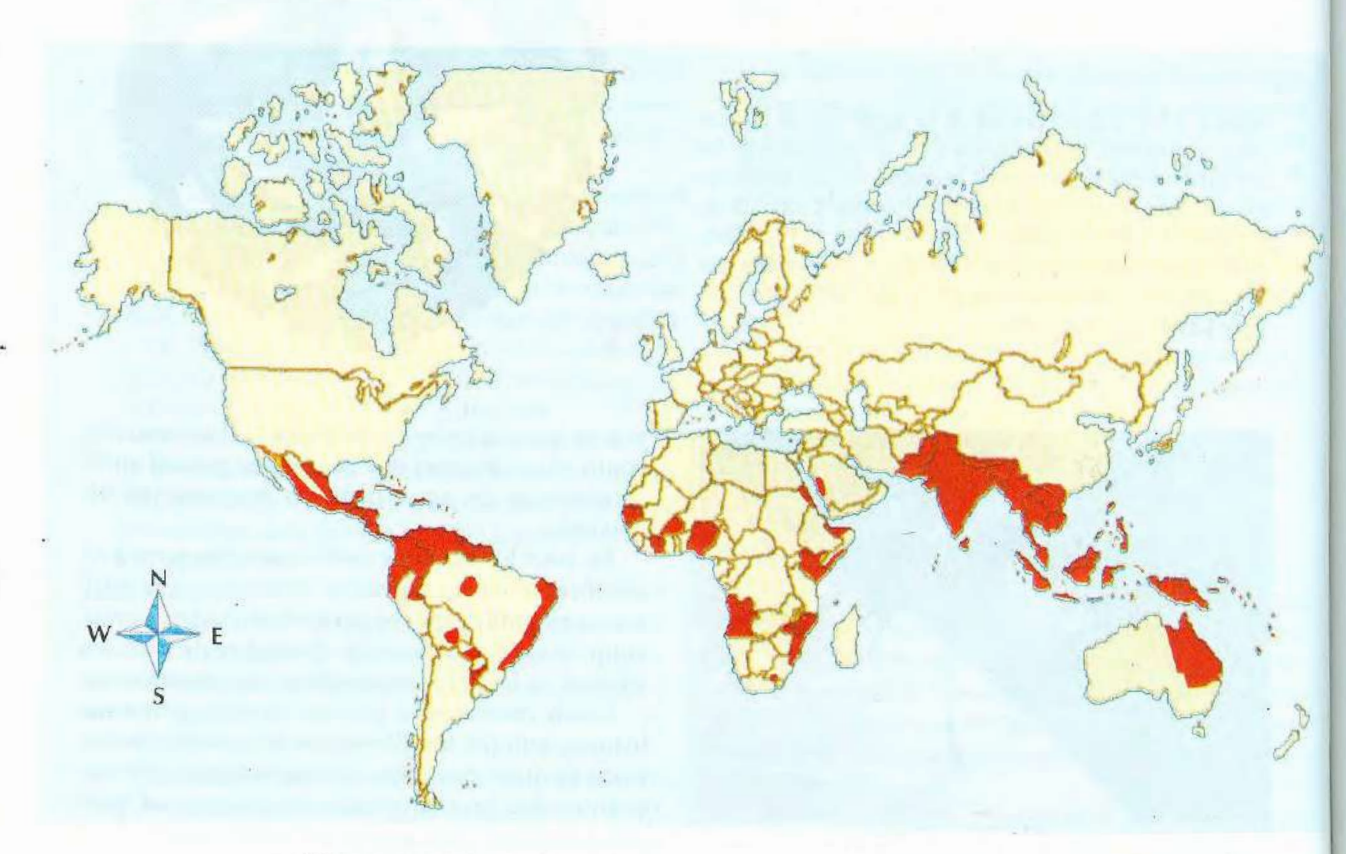


Figura 14.4. Distribución del dengue a nivel mundial en 2006 (en color rojo).

Esta enfermedad se manifiesta por fiebre repentina que puede durar de tres a cinco días, aunque rara vez persiste por más de una semana con dolores de cabeza, musculares y de las articulaciones. Se caracteriza por una erupción de color rojo brillante llamada "petequia", que suele aparecer en los miembros inferiores y el tórax, de donde se extiende para abarcar la mayor parte del cuerpo.

Dengue clásico. Dura alrededor de seis a siete días, con un pequeño síntoma de fiebre en el momento final de la enfermedad. Clínicamente, la recuperación suele acompañarse de fatiga, linfadenopatía y leucopenia con linfocitosis relativa. El recuento de plaquetas disminuye hasta que la temperatura del paciente es normal. En algunos casos se observan trombocitopenia e incremento de las aminotransferasas.

Dengue hemorrágico. En este caso se presenta fiebre alta acompañada de fenómenos hemorrágicos, trombocitopenia y hemoconcentración. En una pequeña proporción de casos se da como resultado el síndrome de choque por dengue (SSD), que tiene una alta tasa de mortalidad.

Diagnóstico

La OMS ha utilizado, desde 1975, los siguientes cuatro criterios para diagnosticar el dengue hemorrágico:

a) Fiebre.
b) Tendencia hemorrágica, hematomas espontáneos, sangrado de las mucosas, encías y en el lugar de la inyección, etc., vómito de sangre o diarrea sanguinolenta y trombocitopenia.
c) Pérdida de plasma (hematócrito más de 20 % superior a lo previsto o caída de 20 %), derrame pleural, ascitis e hipoproteinemia.
d) Síndrome de choque por dengue (SCD), que se define como el dengue hemorrágico, pulso débil, reducción de la presión sanguínea (menos de 20 mm Hg), frío, piel húmeda y agitación.

El dengue se puede diagnosticar por aislamiento del virus, métodos serológicos o por métodos de diagnóstico molecular, como el tipo automatizado específico ELISA.

Tratamiento

No existe un medicamento específico para tratar la infección. La base es la terapia de apoyo mediante líquidos orales para prevenir la deshidratación. Para el dolor y la fiebre los pacientes deben tomar paracetamol. El tratamiento con líquidos intravenosos puede prevenir la deshidratación si el paciente es incapaz de mantener la ingesta oral. Una transfusión de plaquetas está indicada únicamente si el nivel de éstas disminuye significativamente o si hay hemorragia significativa.

Algunos estudios sugieren que el ácido micofenólico y la ribavirina inhiben la replicación del virus del dengue. Es importante evitar la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos, ya que estos medicamentos pueden agravar la hemorragia asociada con algunas de estas infecciones por sus efectos anticoagulantes.

Medidas preventivas

Orientar a la población para que tome medidas, como la destrucción de los criaderos y protegerse contra la picadura de los mosquitos, incluso emplear mosquiteros, ropas protectoras y repelentes. En caso de epidemia eliminar los mosquitos de las viviendas y los criaderos y aplicar larvicidas en todos los posibles sitios de proliferación de *Aedes aegypti*.

Virus del Nilo Occidental

Como ya se dijo, el virus del Nilo Occidental (WNV, por sus siglas en inglés), pertenece a la familia Flaviviridae, grupo IV, ARNss (+). Es parte del complejo antigénico del virus de la encefalitis japonesa (JE) y se le encuentra tanto en regiones templadas como tropicales.

Infecta principalmente a las aves, pero también a los humanos, caballos, perros, gatos, murciélagos, ardillas, zorrillos y conejos domésticos. La ruta principal de la infección se debe a la picadura de un mosquito infectado. Por medio de la microscopia crioelectrónica se aprecia cómo un virión de 45-50 nm cubierto con una proteína relativamente lisa. Su estructura es parecida a la del virus de la fiebre del dengue; ambos pertenecen al género Flavivirus (fig. 14.5).

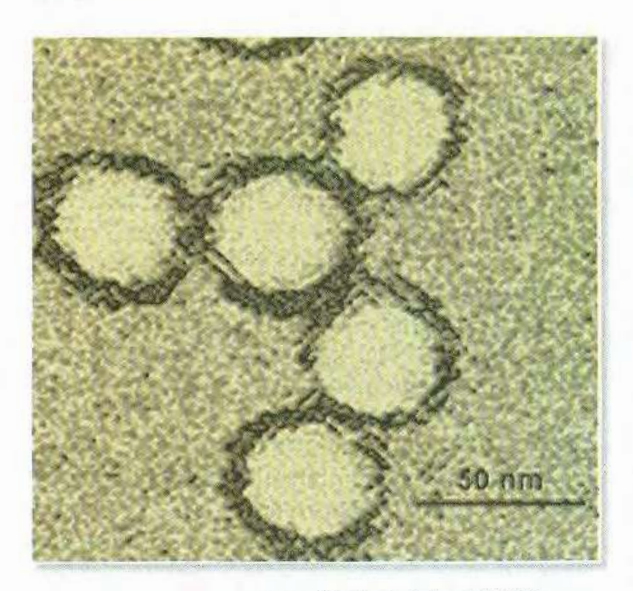


Figura 14.5. Micrografía electrónica del WNV.

El material genético de dicho virus consiste en una banda sencilla de ARN positivo, la cual está compuesta de 11 000 a 12 000 nucleótidos de longitud; sus genes encifran siete proteínas no estructurales y tres estructurales. La banda de ARN se halla dentro de un nucleocápside formado por bloques de proteína de 12 kDa dentro de la membrana derivada de la célula hospedera, por dos glucoproteínas virales.

Historia

Los estudios de las líneas filogenéticas han establecido que el WNV surgió como un virus característico, en dos líneas distintas:

- Línea 1, que es la fuente de la trasmisión epidémica en África y en todo el mundo.
- Línea 2, que permanece en África como una zoonosis.

El WNV fue aislado por primera vez de una mujer adulta con fiebre en el distrito del Nilo Occidental de Uganda, en 1937, durante una investigación de la fiebre amarilla.

La enfermedad en los caballos fue detectada por primera vez en Egipto y Francia a principios de la década de 1960 y se difundió al sur de Europa, sudeste de Asia y Australia. En forma sorprendente, la primera cepa de lo que se piensa fue el virus del Nilo Occidental se sitúa hasta tiempos muy lejanos.

La primera aparición del virus del Nilo Occidental en el Hemisferio Oeste, fue en 1999, cuando se informó acerca de la aparición de encefalitis en humanos, perros, gatos y caballos, y su posterior difusión en Estados Unidos.

El brote surgió en el área de Nueva York, incluyendo Nueva Jersey y Connecticut; se piensa que el virus entró en un ave o mosquito infectados, pero no se sabe en forma segura. Está muy relacionado con la cepa de la línea 1, como la que se encontró en Israel en 1998. Desde entonces el virus se ha detectado en Estados Unidos, Canadá, México, el Caribe y América Central.

Las cepas, tanto de Estados Unidos como la de Israel, tienen índices de alta letalidad en poblaciones de aves infectadas y la presencia de aves muertas –especialmente Corvidae– es un indicador de la llegada del virus.

Síntomas

El virus del Nilo Occidental tiene tres diferentes efectos en los humanos:

- Primero, una infección asintomática.
- Segundo, un síndrome febril ligero que se conoce como fiebre del Nilo Occidental.
- Tercero, una enfermedad neuroinvasiva llamada meningitis o encefalitis del Nilo Occidental.

Índice de mortalidad

En 2007, en Estados Unidos, se tuvieron un total de 3630 casos de la enfermedad WNV, neuroinvasiva (WNND) y 124 decesos. Esto significa que menos de 4 % fueron fatales.

Trasmisión

Se trasmite por medio de mosquitos vectores, los cuales pican e infectan a las aves. Éstas son los huéspedes amplificadores que desarrollan suficientes niveles virales como para trasmitir la infección a otros mosquitos, que a su vez infectan a otras aves y también a los humanos (fig. 14.6).



a)



b)

Figura 14.6. Dos tipos de aves que pueden estar infectadas: petirrojo (*a*) y cuervo (*b*).

En las costas del Pacífico, desde Canadá y Estados Unidos, hasta la parte central de México, las aves más comunes trasmisoras del virus son el petirrojo (*Turdus-migratorius*) y el cuervo (*Corvus corax*).

Las especies de mosquitos infectados, de acuerdo con el área geográfica, son: en Estados Unidos el *Culex pipiens* (parte del Este), *Culex tarsalis* (Medio Este y Oeste) y *Culex quinquefasciatus* (Sureste).

En un trabajo publicado en la revista *Science* en 2004 se informa que los mosquitos *Culex pipiens* existen en Europa, en dos tipos de poblaciones: una que pica a las aves y otra que pica a los humanos.

Sin embargo, en Estados Unidos se encontró que 40 % *de Culex pipiens* son híbridos de los dos tipos, los cuales pican tanto a las aves como a los humanos, constituyendo un vector para el virus del Nilo. Esto explica por qué la enfermedad se ha difundido más amplia y rápidamente en Norteamérica que en Europa. Estos hallazgos todavía están a discusión.

En los mamíferos el virus no se multiplica tan fácilmente y se cree que los mosquitos que pican a mamíferos infectados no ingieren suficiente cantidad de virus, de tal modo que los mamíferos quedan como los últimos de la cadena final de la infección.

Susceptibilidad a la trasmisión

Al principio se pensó que la trasmisión del virus era únicamente por vía directa de humano a humano, pero un brote reveló otras formas, como la transfusión de sangre infectada, el trasplante de órganos, la exposición intrauterina, la alimentación con leche materna y factores importantes como la edad avanzada del paciente con una historia clínica de trasplante de órgano y diabetes.

Además, las consecuencias más severas de una infección por el WNV están íntimamente asociadas a dos genes identificados en ratones y en humanos, el *CCR5* y el *OAS*, como sitios relacionados para una mayor susceptibilidad a la infección, por ejemplo:

1. En los ratones con deficiencia en el gen *CCR5*, que encifra al receptor a la quimocina; la proteína *CCR5* (*Chemokine Receptor 5,*) está asociada con un transporte deficiente de leucocitos y aumento en la mortalidad. De manera análoga, en los humanos las deficiencias en el gen *CCR5* que se localiza en el cromosoma 3 sobre el brazo corto (p) en la posición 21, están asociadas con la inducción del WNV. Esta proteína receptora, la CCR5, se expresa sobre todo en las células T, macrófagos, células dendríticas y microglía.
2. En ciertas cepas de ratón la susceptibilidad a los Flavivirus, incluyendo al WNV, se halla correlacionada con el gen de la sintetasa del oligoadenilato 2,5 (*OAS1b*), que es un miembro de la familia de genes relacionados con la degradación del ARN viral. Este dato sugiere que en los humanos una alteración del gen *OAS1* sería un factor de riesgo genético para la infección inicial por WNV, aunque no para la severidad de la enfermedad.

La saliva del mosquito

Recientemente se demostró que la saliva del mosquito es un factor potencial que impacta el curso de la enfermedad por el WNV. Cuando los mosquitos inoculan su saliva dentro de la piel, para obtener la sangre, ésta representa un coctel farmacológico de moléculas, principalmente proteínas, que pueden afectar la constricción vascular, la coagulación sanguínea, la agregación de plaquetas, inflamación e inmunidad.

Ha quedado claro que la saliva del mosquito altera la respuesta inmune, de tal modo que le da ventaja al WNV durante la infección, aumentando la viremia y otras formas más severas de la enfermedad.

Por otra parte, hay que mencionar que no se conocen casos de trasmisión directa de *canino a humano* o de *felino a humano*; y aunque estos animales pueden infectarse, es poco probable que a su vez sean capaces de infectar a los mosquitos como para llevar a cabo el ciclo.

Por ahora no hay vacunas para los humanos, pero sí las hay para los caballos basadas en virus inactivos; y en algunos zoológicos se les administra a las aves, pero con poca efectividad. En el caso de los perros y gatos, los signos de infección son mínimos después de la vacunación.

La forma más segura para impedir la infección es, por supuesto, evitar la picadura del mosquito permaneciendo en el interior de las habitaciones y asegurándose de que no entre. Se recomienda utilizar ropa de colores claros, que cubra el torso, los brazos y las piernas y emplear repelentes de insectos sobre la piel y la ropa, como el aceite de limón o de eucalipto.

Cuando se infecta una persona, generalmente el tratamiento es sólo de apoyo con analgésicos para aliviar el dolor, rehidratar, controlar las náuseas, el vómito o la diarrea.

Mecanismo de hibernación

La trasmisión vertical del WNV a partir del mosquito hembra *Culex pipiens* a su progenie se ha podido demostrar experimentalmente y se ha sugerido que el Culex infectado podría sobrevivir durante el invierno e iniciar un ciclo de amplificación del WNV en la primavera siguiente. Los mosquitos Culex pasan el invierno hibernando en estructuras protegidas, como bodegas, cuevas, túneles abandonados y otros sitios subterráneos.

Distribución geográfica

El WNV se ha descrito en África, Medio Oriente, Asia Central y Occidental, Oceanía (subtipo Kunjin) y más recientemente en Norteamérica.

Brotes recientes del virus de la encefalitis del Nilo Occidental en humanos se han presentado en Argelia, Rumania, República Checa, Congo, Rusia, Estados Unidos, Canadá e Israel.

La epizootia en caballos se presentó de 1996 al 2001 en Marruecos, Italia, Estados Unidos y Francia y en 2003, el virus se difundió en México (fig. 14.7).

En Estados Unidos, el CDC confirmó aproximadamente, de 1999 hasta 2007, más de 27 000 casos de infección por el WNV y 1088 decesos, en Canadá se registraron 5576 casos de infectados y 32 muertes; en Israel, 417 casos y de ellos murieron 33; en Rumania, de 1996 a 1997 se presentaron aproximadamente 500 casos.

Métodos de vigilancia

El WNV puede muestrearse a partir de los mosquitos presentes en el ambiente, analizando muestras de sangre de aves silvestres, de perros y monos, así como de tejido cerebral de aves muertas encontradas en varios lugares.

Las pruebas con las muestras de mosquitos pueden hacerse por técnicas de RT-PCR (*Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*), para mostrar la presencia del virus, o por medio de anticuerpos en la sangre de aves silvestres empleando la inmunohistoquímica (IHC) o la técnica de ELISA.

Control

El control del WNV se logra eliminando los sitios de cría del mosquito, aplicando larvicidas y convenciendo al personal sobre el uso de repelentes. Debe hacerse énfasis al público en general de no exponerse mucho tiempo en el exterior de las viviendas o del trabajo, además de cubrirse con ropa amplia y aplicarse repelentes de insectos y cuidando de que éstos no penetren en las habitaciones.

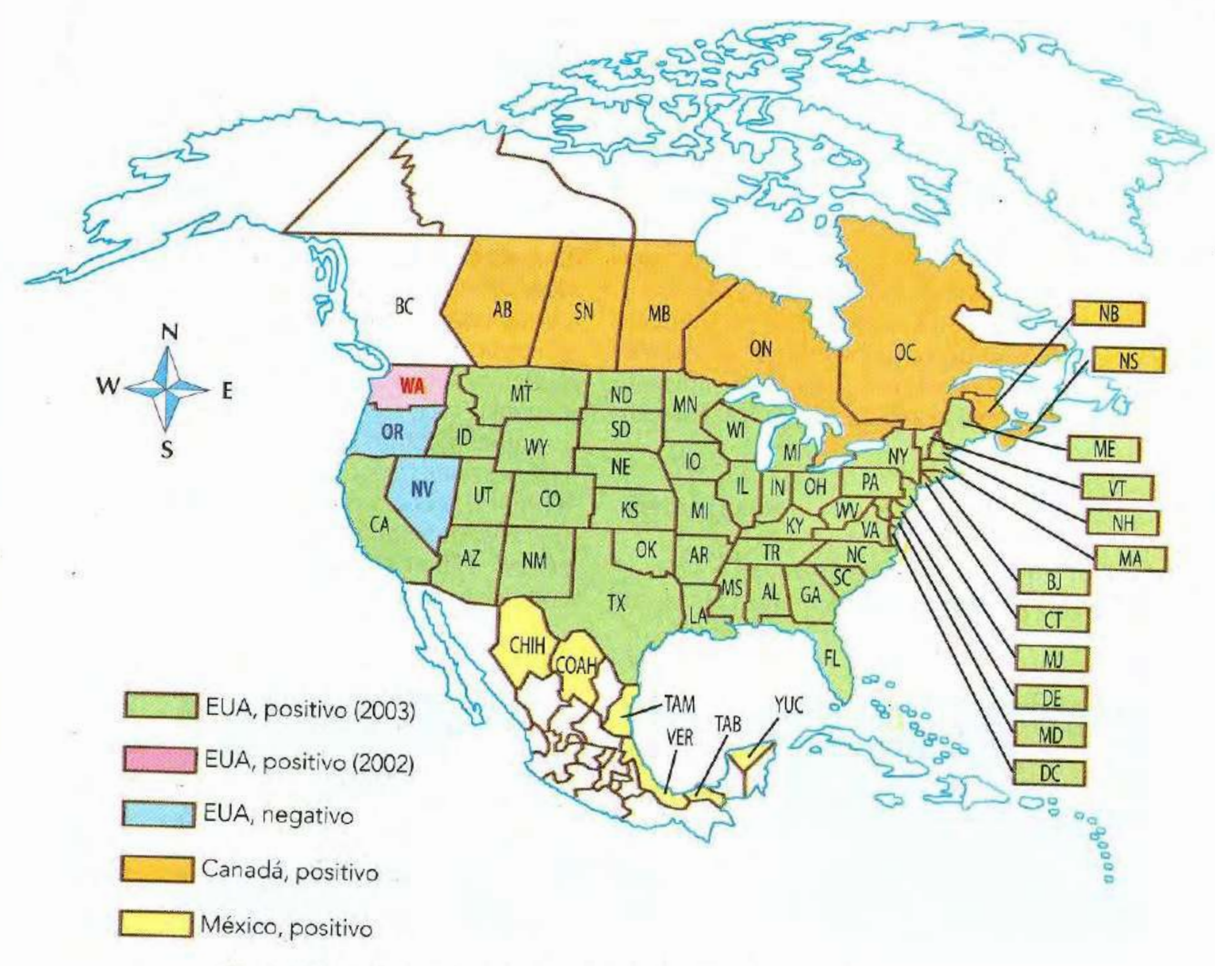


Figura 14.7. Brotes del WNV en humanos en México, Estados Unidos y Canadá.

Tratamiento

Se ha propuesto al AMD3100 (empleado como droga antirretroviral del VIH) contra la encefalitis por el WNV. La droga AMD3100 es el plerixafor (conocido también como mozobil), un compuesto macrocíclico antagonista del receptor CXCR4[1] de la alfa-quimocina (fig. 14.8).

Figura 14.8. Composición del plerixafor.

Se han hecho intentos para proteger experimentalmente a los ratones contra la enfermedad por el WNV, por medio de oligos morfolinos antisentido conjugados a péptidos, además del tratamiento contra la infección con ribavirina, inmunoglobulina intravenosa o interferón alfa.

Los oligos morfolinos se emplean en el desarrollo de terapias dirigidas contra organismos patógenos como bacterias y virus y para el tratamiento de enfermedades genéticas. Son análogos de ácidos nucleicos. El término *morfolino* se refiere a compuestos químicos que contienen un anillo de seis miembros (fig. 14.9).

[1] Al receptor CXCR4 se le llama también fusina, que es un receptor acoplado a una proteína G, con siete hélices transmembranales.

Figura 14.9. Estructura de un morfolino-ARN heterodúplex. Se muestra únicamente una sección de las ocho unidades.

También se ha demostrado (por la compañía GenoMed) que bloqueando la angiotensina II puede tratarse la "tormenta por citocinas" producida por el WNV de la encefalitis, así como por otros virus.

Ciclo de trasmisión

El virus del WN se amplifica durante los periodos del mosquito adulto, el cual se alimenta de sangre por una continua trasmisión entre mosquitos vectores y aves como reservorios. Los mosquitos infectados llevan partículas virales en sus glándulas salivales e infectan a especies de aves susceptibles.

Las aves, como reservorios, mantienen una viremia infecciosa por uno a cuatro días y pueden desarrollar una prolongada inmunidad. Un número suficiente de vectores deben alimentarse en un huésped infectado para sobrevivir lo suficiente hasta alimentarse otra vez en un huésped susceptible como reservorio (fig. 14.10).

Las personas, los caballos y la mayoría de otros animales no se sabe que desarrollen muy a menudo viremias de un nivel infeccioso y son, probablemente, el final de una cadena u hospederos incidentales.

Aves

El virus del Nilo Occidental (WNV) se ha detectado en aves muertas de cuando menos 321 especies. Aunque algunas no sobreviven a la infección, como es el caso de los cuervos, la mayoría de las aves infectadas sí se recuperan.

Perros y gatos

En los perros y los gatos parece que el WNV no causa una enfermedad prolongada y hay pocos casos reportados. Existe un estudio de seroprevalen-

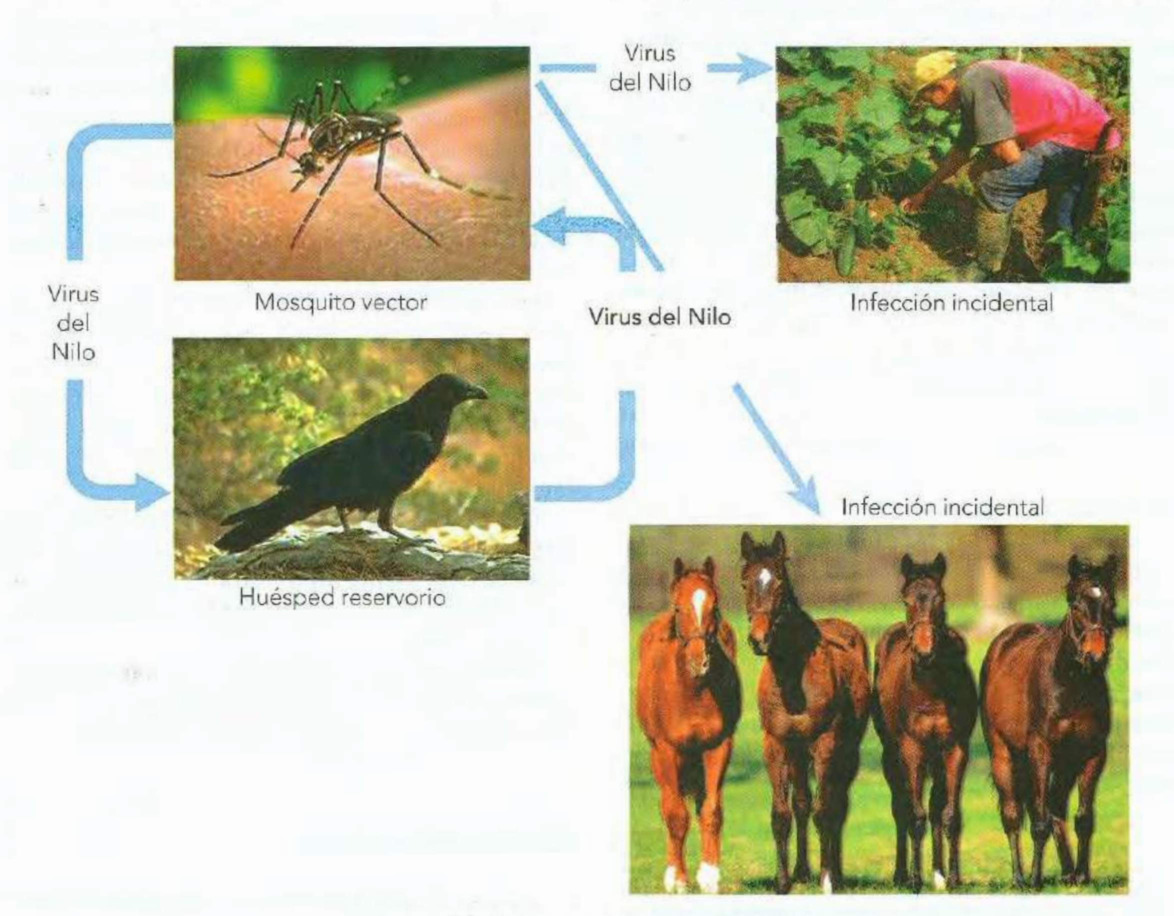


Figura 14.10. Ciclo de la trasmisión del WNV.

cia en perros de la ciudad de Nueva York de 1999, el cual indica que estos animales estuvieron frecuentemente infectados por este virus, sin embargo, los datos no han sido bien documentados.

Caballos

En el caso de los caballos, la enfermedad por el WNV sí ha sido documentada por medio del aislamiento del virus o por detección de anticuerpos neutralizantes y se sabe que aproximadamente 40 % de los casos debidos al virus equino WN provocaron la muerte del caballo. Seguramente estos animales fueron infectados por el piquete del mosquito con el virus.

En el caso de los caballos vacunados contra la encefalitis equina del Este (EEE) y del Oeste (WEE), así como en la de Venezuela (VEE), se sabe que desafortunadamente no quedan protegidos contra la infección.

Los caballos, cuando se infectan por el virus WN, desarrollan una viremia leve, la cual difícilmente y casi nunca llega a infectar a los mosquitos.

Hay que aclarar que no existe una razón justificada para aniquilar a algun animal enfermo, sea un perro, un caballo o un gato, sólo porque está infectado, ya que los datos indican que la mayoría de estos animales se recuperan de la infección y debe recordarse que las aves son los únicos reservorios del virus que amplifican la infección. Hasta diciembre de 2001 el CDC de Atlanta recibió un número reducido de informes de que WNV había infectado murciélagos, zorrillos, ardillas y a un conejo doméstico.

ENCEFALITIS JAPONESA

La encefalitis japonesa, previamente conocida como encefalitis B (para distinguirla de la encefalitis letárgica de Von Economo)[2] es una enfermedad causada por un virus de la familia Flaviviridae. Uno de los vectores más importantes de este padecimiento es el mosquito *Culex tritaeniorhynchus*. Esta enfermedad prevalece en el Sureste de Asia y en el Medio Oriente (fig. 14.11).

[2] La encefalitis letárgica (EL) o enfermedad de Von Economo es una forma atípica de encefalitis diferente de la enfermedad del sueño trasmitida por la mosca tse-tsé; la describió primero el neurólogo Constantin von Economo en 1917.

Virología

El agente causal de la encefalitis japonesa es un virus envuelto del género Flavivirus, grupo IV, el cual está estrechamente relacionado con el WNV y con el virus de la encefalitis de St. Louis.

El genoma es de ARN de una sola banda en sentido positivo [ARNss (+)] y está empacado en el cápside proteínico. Este genoma encifra, además, a varias proteínas no estructurales, como a la NS1 que también es producida en forma secretoria; la NS2a, NS2b, NS3 (NS3 también funciona como helicasa), NS4a, NS4b y NS5 (es, además, una polimerasa viral).

La envoltura externa está formada por la *proteína E* y es el antígeno protector que permite la entrada del virus en la célula.

Epidemiología

La encefalitis japonesa (JE) es la causa principal de la encefalitis viral en Asia, con 30 000 a 50 000 casos reportados anualmente. Los países que tuvieron las mayores epidemias han podido controlar la enfermedad por medio de vacunas, y entre estos países se incluye a China, Corea, Japón, Taiwán y Tailandia. Otros países que tienen todavía epidemias periódicas son Vietnam, Camboya, Myanmar, India, Nepal y Malasia.

Los cerdos domésticos y las aves silvestres son los reservorios del virus y su trasmisión a los humanos causa síntomas severos. El cerdo actúa como huésped amplificador y tiene un papel importante en la epidemiología de la enfermedad, que es asintomática, con excepción de las hembras cuando están embarazadas.

Los humanos, los bovinos y los caballos son hospederos finales de la enfermedad, que se manifiesta como encefalitis fatal. La infección en los humanos se presenta en el oído, particularmente en la cóclea.

El huésped natural del virus de la encefalitis japonesa (JEV) es un ave, no el humano, y muchos creen que el virus nunca se podrá eliminar.

Manifestaciones clínicas

La encefalitis japonesa tiene un periodo de incubación de cinco a 15 días, pero la gran mayoría de

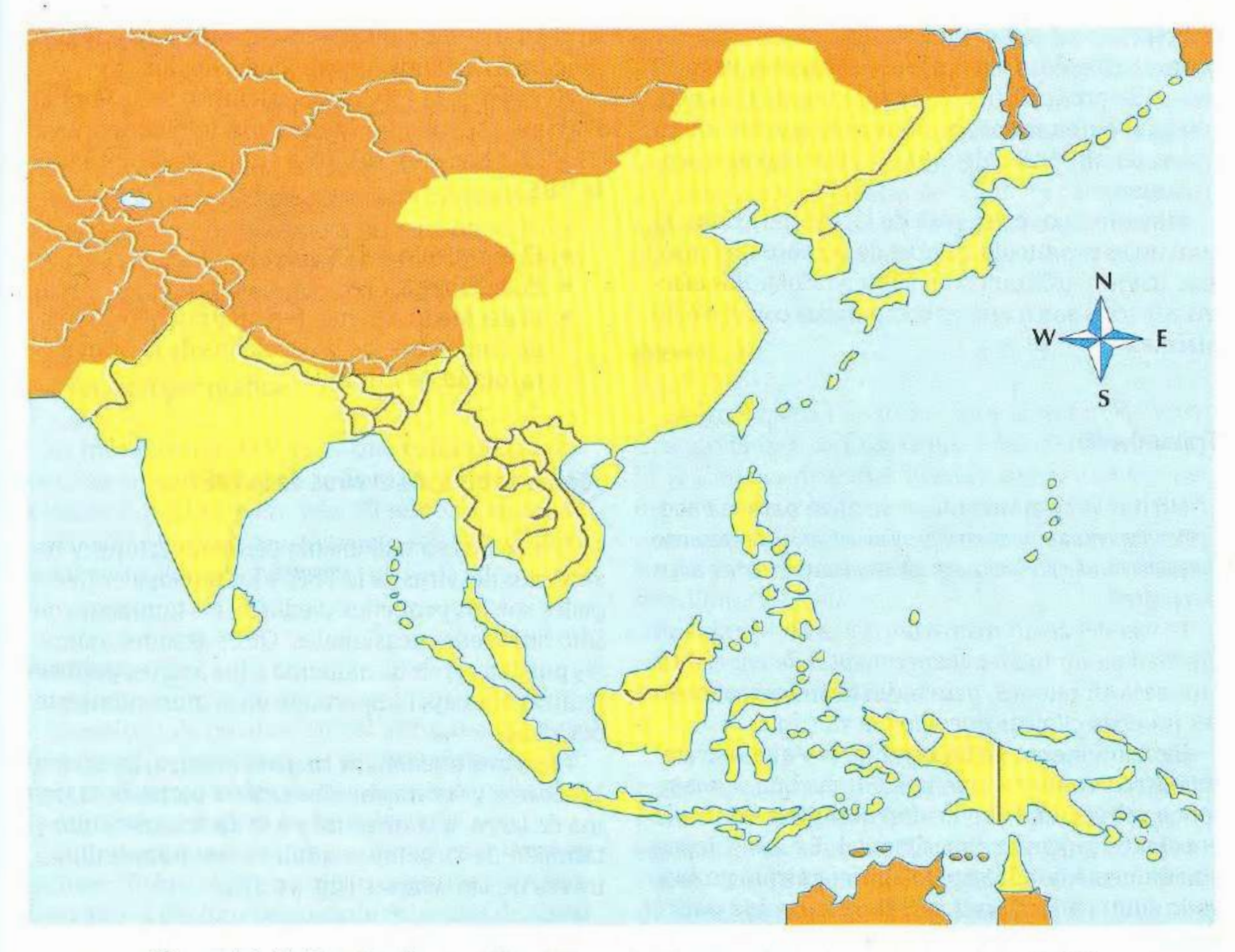


Figura 14.11. Distribución geográfica de la encefalitis japonesa en el continente asiático, la cual se destaca en color amarillo.

las infecciones no muestran síntomas y solamente uno en 250 casos desarrollan encefalitis.

En esos pocos casos, la fiebre, dolor de cabeza y otros síntomas no específicos de esta enfermedad pueden permanecer por un periodo de hasta uno a seis días y ocasionalmente, náuseas, vómito e inflamación de los testículos. Si se presenta un retraso mental, generalmente lleva al enfermo a un estado de coma.

Después de la infección por el JEV hay una activación de la microglía, que puede influir en el curso de la patogénesis viral.

La microglía está constituida por las células inmunes que residen en el sistema nervioso central (SNC) y realizan un papel crítico en la defensa del huésped contra los microorganismos invasores.

La microglía activada secreta citocinas como la interleucina-1 (IL-1) y el factor alfa de la necrosis tumoral (TNF-α), los cuales pueden causar efectos tóxicos en el cerebro. Otros factores, como las neurotoxinas, neurotrasmisores, prostaglandinas, oxígeno reactivo y especies de nitrógeno, también son secretados por la microglía activada.

Es evidente que en un órgano como el cerebro, que no se regenera, una respuesta inmune alterada tendrá consecuencias desastrosas.

La encefalitis japonesa puede ser diagnosticada mediante detección de anticuerpos en el suero y en el líquido cerebrospinal por medio de IgM y la técnica de ELISA. Una infección por el JEV confiere inmunidad para toda la vida.

Prevención

Todas las vacunas existentes están basadas en el virus del genotipo III, y una de ellas se deriva

del cerebro de ratón, con el virus inactivado por formol. Debido a su origen, la vacuna lleva el riesgo de producir una complicación de tipo neurológico autoinmune, aunque sólo sucede en un orden de alrededor de uno en 1 000 000 de vacunaciones.

Sin embargo, en el caso de la vacuna Ixiaro, la cual no es producida a partir de cerebro de ratón, sino in vitro, utilizando un cultivo celular, los efectos adversos son menores comparados con el efecto placebo.

Tratamiento

No hay un tratamiento específico para la encefalitis japonesa, y como no existe una trasmision de persona a persona, no es necesario aislar a los pacientes.

El uso del ácido rosmarínico y la arctigenina es efectivo en un modelo experimental de encefalitis japonesa en ratones, pero todavía no hay suficientes pruebas clínicas que apoyen su uso.

Recientemente se ha establecido que el tratamiento con minociclina, una tetraciclina semisintética, ofrece una protección completa contra la encefalitis japonesa experimental. La minociclina comúnmente se utiliza para un tratamiento prolongado contra infecciones, artritis reumatoide y acné vulgaris.

La acción neuroprotectora de la minociclina se halla asociada a una disminución clara de los indicadores siguientes:

- Apoptosis neuronal.
- Nivel de caspasa activa.
- Microgliosis.
- Título viral.
- Nivel de los mediadores proinflamatorios.

Por tanto, este compuesto, la minociclina, es un candidato atractivo para un tratamiento clínico efectivo, ya que no produce efectos tóxicos colaterales y puede administrarse vía sistémica con una buena penetración en el sistema nervioso central.

Encefalitis trasmitida por ácaros

La encefalitis trasmitida por ácaros (o TBE), es una enfermedad viral que infecta al sistema nervioso central de los humanos. Se manifiesta como meningitis, encefalitis o meningoencefalitis.

El virus de la TBE es un miembro de la familia Flaviviridae, el cual fue aislado inicialmente en 1937. Se han descrito tres subtipos de virus de la TBE:

- El europeo o del Occidente.
- El de Siberia.
- El del Medio Oriente (en un principio conocido como virus de la encefalitis de la primavera/otoño de Rusia).

¿Cómo se difunde el virus de la TBE?

Los ácaros son, al mismo tiempo, vectores y reservorios del virus de la TBE, y los principales huéspedes son los pequeños roedores; los humanos son sólo huéspedes ocasionales. Otros grandes animales pueden servir de alimento a los ácaros, pero no realizan un papel importante en el mantenimiento del virus.

Los virus pueden, de manera crónica, infectar a los ácaros y ser trasmitidos tanto a partir de la forma de larva, a la de ninfa y a la de ácaros adulto y también de la hembra adulta a los huevecillos a través de los ovarios (fig. 14.12).



Figura 14.12. Aspecto de un ácaro o garrapata de la especie Ixodes.

Los casos de TBE se presentan durante el periodo de mayor actividad de los ácaros (entre abril y noviembre, dependiendo de qué hemisferio se trate), cuando los humanos son infectados en las áreas rurales. La infección también puede ser por el consumo de leche sin hervir, de cabras, borregos o vacas infectadas.

La trasmisión de persona a persona no se ha registrado; en cambio, sí existe la trasmisión vertical a partir de una madre infectada hacia el feto.

Distribución geográfica

La infección por la TBE es una enfermedad importante en varias partes de Europa, en lo que fue la Unión Soviética y en Asia. El número anual de incidencia varía año con año, pero son varios miles de casos los que se presentan.

Síntomas

El periodo de incubación del virus generalmente es de siete a 14 días y es asintomático. Se han registrado periodos de incubación más cortos cuando el paciente ingirió leche infectada.

Entre los síntomas que pueden presentarse se incluyen: fiebre, anorexia, dolor muscular, jaqueca, náuseas y/o vómito. Después de ocho días de alivio puede presentarse una segunda fase en 20 a 30 % de los pacientes con síntomas de meningitis o meningoencefalitis.

Durante la primera fase las anormalidades en los resultados de laboratorio son una cuenta baja de leucocitos (leucopenia) y de plaquetas (trombocitopenia). Las enzimas hepáticas están ligeramente elevadas y pueden aislarse los virus de la sangre durante esta primera fase.

El diagnóstico específico depende de la detección de la inmunoglobulina IgM, ya sea en la sangre o en el líquido cerebrospinal, que aparece generalmente durante la segunda fase de la enfermedad.

Tratamiento

No existe una terapia específica por medio de medicamentos para la TBE. Para la meningitis, la encefalitis o la meningoencefalitis se requieren la hospitalización y cuidados de soporte de acuerdo con la severidad del síndrome. Los antiinflamatorios, como los corticosteroides, pueden emplearse, pero sólo bajo circunstancias específicas para un alivio sintomático.

En áreas endémicas de esta enfermedad la gente dedicada a actividades en el ámbito rural, como cazadores, vacacionistas, leñadores y campesinos, todos están expuestos al riesgo de adquirir una infección por contacto con los ácaros infectados.

Prevención

Al igual que en los otros casos de enfermedades trasmitidas por ácaros, la infección por el virus de la TBE se puede evitar usando repelentes y ropa protectora que impida el piquete del ácaro. Existe una vacuna disponible en áreas endémicas; sin embargo, como produce reacciones adversas en niños, esto limita su uso.

Otros virus relacionados

La familia Flaviviridae incluye a otros virus trasmitidos por ácaros, los cuales afectan a humanos y están relacionados estrechamente con la TBE, como el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk en Siberia, el virus Al Khumra de Arabia Saudita y el virus de la enfermedad de Forest Kyasanur en India.

Existe otro virus, el de la enfermedad de Louping (Reino Unido) miembro de esta familia, pero que causa un padecimiento fundamentalmente en los borregos y que puede ocasionar una enfermedad tipo TBE en los trabajadores de laboratorio, veterinarios y carniceros, que tienen el riesgo de estar en contacto con los borregos enfermos.

Fiebre amarilla

La fiebre amarilla, o vómito negro (también llamada plaga americana), es una enfermedad viral aguda e infecciosa causada por "el virus de la fiebre amarilla", que pertenece a la familia de los Flaviviridae y del género Flavivirus, grupo IV (virus de ARN positivo) (fig. 14.13).

Es una causa importante de enfermedad hemorrágica en muchos países de África y Sudamérica, a pesar de la existencia de una vacuna efectiva. El término *amarillo* se refiere a los signos de ictericia que presentan algunos pacientes.

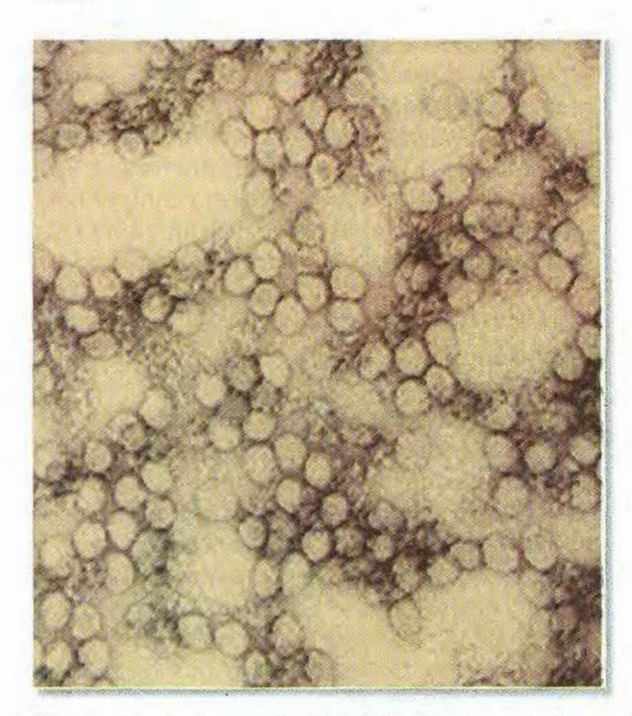


Figura 14.13. Micrografía electrónica del virus de la fiebre amarilla.

Historia

La fiebre amarilla ha sido la causa de epidemias devastadoras en el pasado. Los soldados franceses fueron atacados por la fiebre amarilla durante la Revolución Haitiana de 1802, en donde más de la mitad de la milicia murió por esta enfermedad.

Cada nuevo brote era seguido por miles de muertes en las localidades del Hemisferio Occidental, hasta que las investigaciones, incluyendo aquellas con voluntarios humanos (algunos de los cuales fallecieron), conllevaron al entendimiento del modo de trasmisión (principalmente por mosquitos) y al desarrollo de una vacuna, junto con otros esfuerzos preventivos al comienzo del siglo XX.

A pesar de los avances en la investigación en este campo por el médico cubano Carlos Finlay y el médico estadounidense Walter Reed y muchos otros en los últimos 100 años, varias poblaciones no vacunadas en muchas naciones en desarrollo de África y Sudamérica continúan en gran riesgo.

La Organización Mundial de la Salud estima que en 2001 la fiebre amarilla causó unos 200 000 brotes y unas 30 000 muertes en poblaciones no vacunadas.

Epidemiología

La fiebre amarilla sólo ocurre en África, Sudamérica, Centroamérica y el Caribe. La mayoría de los brotes en Sudamérica ocurren entre personas que trabajan en las selvas tropicales lluviosas, convirtiéndose por ello, en esas localidades, en una enfermedad ocupacional.

Es trasmitida por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* y otros de los géneros Aedes, Haemagogus y Sabethes, que se encuentran generalmente a menos de 1300 msnm, pero Aedes ha sido hallado ocasionalmente hasta los 2200 msnm, en las zonas tropicales de América y África.

Hay que mencionar que *Aedes aegypti* abunda en zonas húmedas alrededor del agua estancada, y sólo pica durante el día.

La enfermedad puede permanecer asintomática por extensos periodos y súbitamente brotar de un modo epidémico. En Centroamérica y Trinidad, tales epidemias se deben a que la enfermedad (fiebre amarilla selvática) permanece viva en la población de monos aulladores y trasmitida por el mosquito Haemagogus, el cual vive precisamente en lo alto de las selvas lluviosas.

El virus pasa a los humanos cuando se talan las altas selvas y los leñadores pueden trasmitir la enfermedad iniciándose una epidemia. El periodo de incubación es de entre tres y siete días. La duración de la enfermedad en caso de recibir un tratamiento, es de una a dos semanas.

Tras el periodo de incubación, cabe distinguir dos formas clínicas: la *leve* y la *grave* o *clásica*, registrándose también formas de gravedad intermedia.

Forma leve. Es poco característica y sólo se sospecha en zonas endémicas y especialmente durante las epidemias. Comienza bruscamente con fiebre elevada, escalofríos y cefalea, además de mialgias, náuseas, vómito y albuminuria. Suele durar de uno a tres días y curarse sin complicaciones.

Forma grave o clásica. Tras un periodo similar al anterior, en el que se produce un descenso febril (remisión), a continuación reaparece la fiebre, se instaura una ictericia (100 % de los casos) y puede aparecer insuficiencia hepática o renal con proteinuria. Un signo clínico clásico es la existencia de bradicardia relativa, a pesar de la fiebre elevada (signo de Faget). Al inicio existe leucopenia con neutropenia. Los restantes parámetros bioquímicos consisten en insuficiencia orgánica única o

múltiple (generalmente hepática o renal) y deshidratación (alteraciones iónicas y del equilibrio ácido-básico).

Diagnóstico

El diagnóstico en zonas endémicas suele establecerse a partir de los datos clínicos. La confirmación del diagnóstico requiere un aumento al cuádruple en el título de anticuerpos en un paciente sin historia reciente de vacunación frente a la fiebre amarilla, y si se han podido excluir reacciones cruzadas frente a otros Flavivirus, o la demostración del virus de la fiebre amarilla, sus antígenos o genoma en tejidos, sangre o líquidos biológicos.

Tratamiento

No existe tratamiento eficaz para la fiebre amarilla, justificando la importancia de la vacunación. En los casos graves está indicado el tratamiento sintomático y de soporte, particularmente la rehidratación y el control de posible hipotensión.

La mortalidad global es de 5 % en poblaciones de regiones endémicas, aunque en los casos graves, en epidemias o entre poblaciones no nativas, hasta 50 % de los pacientes pueden fallecer. Ciertos casos resultan en insuficiencia renal aguda, por lo que la diálisis es importante para el tratamiento de estos órganos.

Profilaxia

En 1937, Max Theiler, trabajando para la Fundación Rockefeller, desarrolló una vacuna contra la fiebre amarilla, la cual protege en forma efectiva a aquellas personas que viajan a áreas afectadas, manteniendo a su vez un medio de control de la enfermedad.

El control de los mosquitos y el empleo de medios que eviten las picaduras (ropa protectora, repelentes, redes) no siempre son eficientes, por lo que el mejor método es la vacunación de la población receptiva, por ejemplo, los habitantes de zonas endémicas y los viajeros (cuadro 14.3).

Los principales modos de trasmisión utilizados por los Flavivirus son zoonóticos, roedores, murciélagos, garrapatas y mosquitos.

Cuadro 14.3. Arbovirus del grupo B, pertenecientes a la familia Flaviviridae.

Virus	*Vector primario*	*Reservorio vertebrado*	*Enfermedad*	*Distribución geográfica*
Del dengue 1, 2, 3 y 4	Mosquito *Aedes aegypti*	Humanos y monos	Fiebre, rash, artralgia, mialgia	Trópico
De la encefalitis japonesa	Mosquito Culex	Aves	Encefalitis	Asia
De la encefalitis de St. Louis	Mosquito Culex	Aves, cerdos	Encefalitis	América
Del Nilo Occidental	Mosquito Culex	Aves	Fiebre, rash, artralgia, mialgia	África tropical, Asia y el Mediterráneo
De la fiebre amarilla	Mosquito *Aedes aegypti*	Humanos, monos	Fiebre, hemorragia, ictericia	África tropical y América
De la fiebre hemorrágica de Omsk	Dermacentor, ácaro	Roedores	Fiebre, hemorragia	Rusia Central
De la encefalitis trasmitida por ácaros	Ixodes, ácaro	Roedores, aves, animales domésticos	Encefalitis	Rusia, Europa del Este, Escandinavia
Louping Ill	Ixodes, ácaro	Borregos, aves	Encefalitis	Islas Británicas
Powassan	Ixodes, ácaro	Mamíferos pequeños	Encefalitis	Canadá, Estados Unidos, Rusia
Enfermedad del bosque Kyansanur	Haemaphysalis, ácaro	Roedores	Fiebre, hemorragia, encefalitis	India
Encefalitis del valle Murray	Mosquito Culex	Aves	Encefalitis	Australia, Nueva Guinea

Hepatitis C

A mediados de la década de 1970, Harvey J. Alter y sus colaboradores de los National Institutes of Health demostraron que la mayoría de los casos de hepatitis posteriores a la transfusión sanguínea no se debían a los virus de la hepatitis A o B.

A pesar de este hallazgo, los esfuerzos para identificar el virus, inicialmente denominado hepatitis no-A, no-B, fallaron hasta que en 1987, Michael Houghton y colaboradores utilizaron un enfoque de clonación molecular para identificar el virus desconocido.

En abril de 1989, H. J. Alter confirmó el descubrimiento del virus y lo renombró virus de la hepatitis C (HCV), publicándolo en el *Journal Science*.

El HCV tiene un tamaño de 50 nm, es envuelto, de una sola banda en sentido positivo. Es el único miembro conocido del género Hepacivirus en la familia Flaviviridae.

Hay 11 principales genotipos del HCV, los cuales se indican numéricamente como genotipo 1, genotipo 2, etcétera (fig. 14.14).

En el 2000 los doctores Alter y Houghton recibieron el premio Lasker por el descubrimiento del virus que causa la hepatitis C y por los métodos para disminuir el riesgo de trasmitir la hepatitis por medio de la transfusión sanguínea. En Estados Unidos se redujo el número de casos de hepatitis C de 30 % en 1970 a casi 0 % en el 2000.

Genoma

El HCV tiene un genoma de ARN (+) que consiste de un marco de lectura abierto de 9600 nucleótidos. En los extremos 5' y 3' del ARN están las regiones que no se traducen en proteínas UTR (*Untranslated Region*), pero son importantes para la traducción y replicación del ARN viral. El 5' UTR tiene un sitio de unión al ribosoma (IRES, *Internal Ribosomal Entry Site*), donde comienza la traducción de los codones para aproximadamente 3000 aminoácidos que forman una poliproteína, la cual después es cortada por proteasas celulares y virales en 10 proteínas más pequeñas no estructurales y otras estructurales activas (fig. 14.15).

Ciclo replicativo

Poco se sabe del ciclo replicativo del HCV, debido a que no hay un sistema celular para cultivarlo in vitro.

El HCV tiene un alto índice de replicación, que produce miles de millones de partículas por día en un solo individuo infectado. Además de la falta de un mecanismo de "corrección" para la ARN polimerasa, el HCV tiene también un índice de mutación excepcionalmente elevado, que le permite evadir la respuesta inmune del huésped.

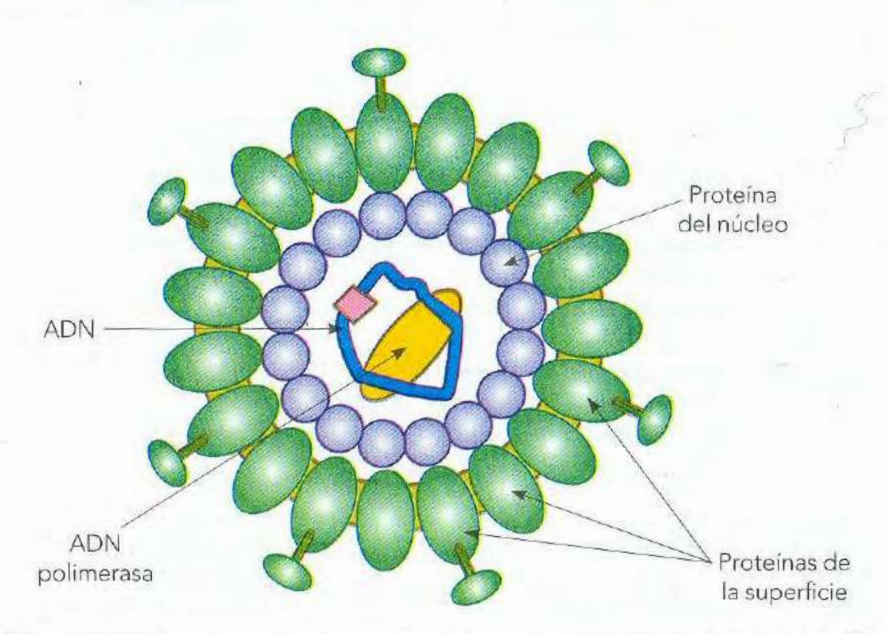


Figura 14.14. Representación simplificada de cómo es la estructura de la partícula del HCV.

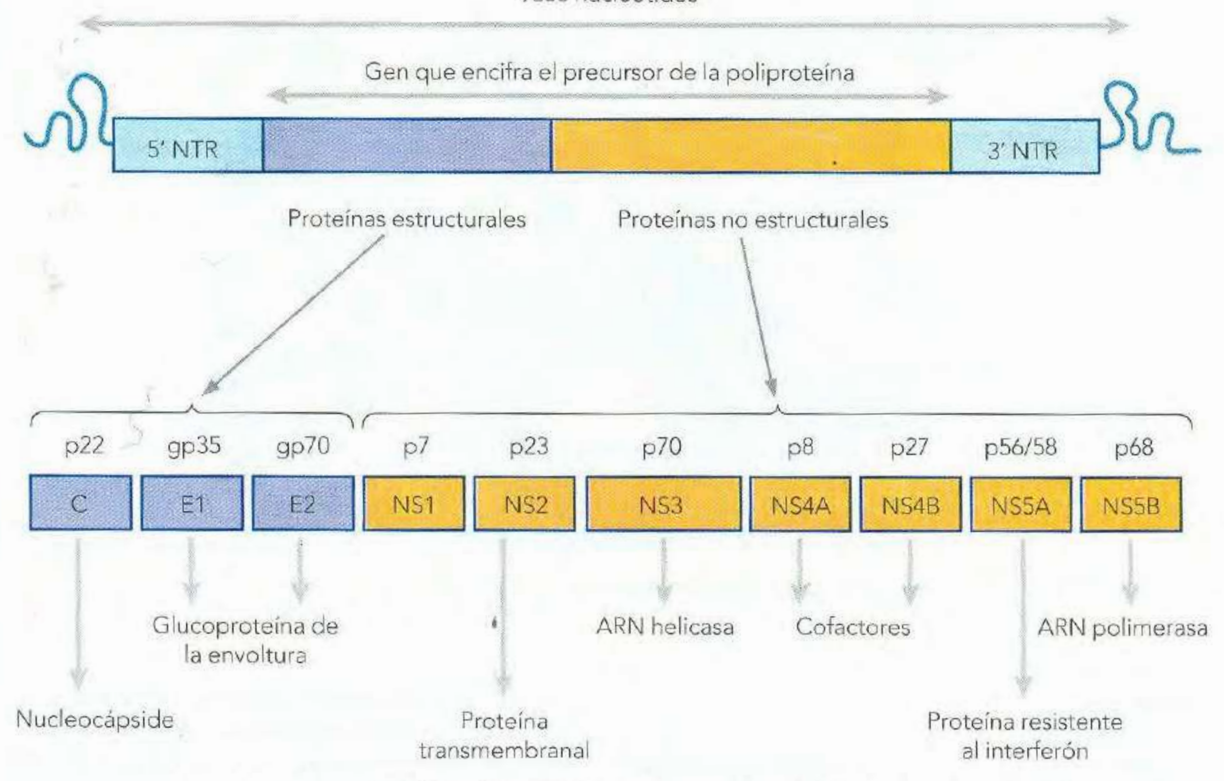


Figura 14.15. Organización genómica del HCV. Un marco de lectura de 9600 bases (ORF) encifra una poliproteína de 3010 aminoácidos. A esta proteína precursora la cortan las enzimas virales y celulares para transformarla en 10 proteínas activas.

La replicación del HCV se efectúa en varios pasos que requieren un ambiente adecuado para llevarla a cabo:

a) El HCV se replica principalmente en los hepatocitos, o sea, en el hígado, aunque se propone que también puede tomar lugar en los linfocitos o monocitos.
b) Las partículas circulantes del HCV se unen a los receptores humanos, uno es el CD81 y otro es el SR-BI, que se localizan sobre la superficie de los hepatocitos y enseguida entran en las células. Estos receptores se hallan, además, en todo el cuerpo humano.
c) Una vez dentro del hepatocito se inicia el ciclo, utilizando la maquinaria intracelular necesaria para su propia replicación.
d) El genoma del HCV es traducido para producir una poliproteína de alrededor de 3000 aminoácidos.
e) La poliproteína es ahora procesada por las proteasas virales y celulares para producir tres proteínas estructurales (virión-asociadas) y siete no estructurales (NS).
f) El HCV encifra dos proteasas: la NS2 cisteína proteasa y la NS3-4A serina proteasa.
g) Ahora las proteínas NS reclutan el genoma viral dentro del complejo ARN de replicación, el cual está asociado con las membranas citoplásmicas.
h) La replicación del ARN se lleva a cabo por medio de la ARN polimerasa viral dependiente de ARN, la NS5B, la cual produce una banda negativa de ARN intermediario.
i) La banda negativa sirve como molde para la producción de nuevas bandas positivas de los genomas virales.
j) Los genomas nacientes pueden ser traducidos y después replicados o empacados dentro de nuevas partículas virales que son liberadas mediante el camino secretorio a la superficie de la célula (fig. 14.16).

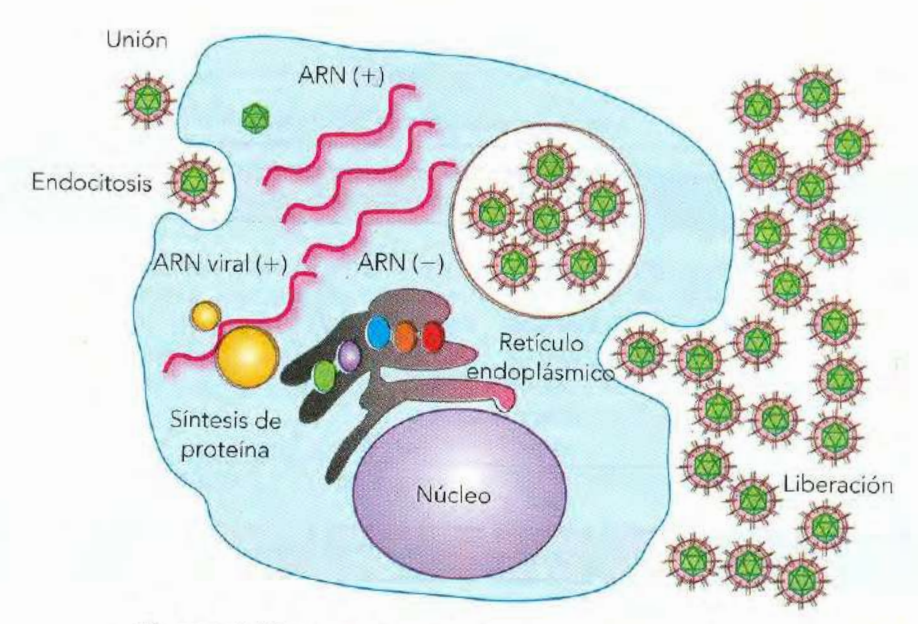


Figura 14.16. Diagrama simplificado del ciclo replicativo del HCV.

Genotipos

El HCV se clasifica en 11 principales genotipos (designados del 1 al 11), varios subtipos (designados *a*, *b*, *c*, etc.) y aproximadamente 100 diferentes cepas (numeradas 1, 2, 3, etc.) con base en la heterogeneidad de la secuencia genómica.

La variabilidad se distribuye a través de todo el genoma. Sin embargo, las regiones no codificantes de cualquier extremo del genoma (5'-UTR y 3'-UTR; UTR = región no traducible), están más conservadas y son más adecuadas para detectar el virus por PCR.

Los genes que encifran a las glucoproteínas de la envoltura, E1 y E2, son los más variables. Los cambios en los aminoácidos pueden alterar las propiedades antigénicas de las proteínas, de tal modo que permiten al virus escapar de los anticuerpos neutralizantes.

Los genotipos 1 a 3 tienen una distribución a nivel mundial; los tipos 1a y 1b son los más comunes, constituyendo alrededor de 60 % de las infecciones a nivel global, pero predominan en Europa, Norteamérica y Sudamérica; en Japón y China, el tipo 2 es el más frecuente; el tipo 3 es endémico del Sureste de Asia y Australia; el genotipo 4 es fundamentalmente de Egipto y África Central; el tipo 5 es casi exclusivo de Sudáfrica, y los genotipos del 6 al 11, de Tailandia, Vietnam, Indonesia y toda Asia.

El establecer cuál es el genotipo infectante es importante para predecir la respuesta al tratamiento antiviral: por ejemplo, el genotipo 1 generalmente está asociado a una respuesta escasa al interferón, mientras que los genotipos 2 y 3 están asociados a respuestas más favorables.

Aguda

La hepatitis C aguda se refiere a los primeros seis meses después de la infección por HCV y en esta etapa 60 a 70 % de las personas infectadas no muestran síntomas. Los pacientes con infección aguda presentan disminución del apetito, fatiga, dolor abdominal, ictericia y síntomas de tipo gripe.

El virus es detectable en la sangre dentro de una a dos semanas después de la infección, y los anticuerpos contra el virus, dentro de tres a 12 semanas.

De 15 a 40 % de los individuos infectados por HCV eliminan el virus durante la fase aguda y se normalizan las pruebas funcionales hepáticas, como la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST). El resto de los pacientes infectados desarrollan hepatitis C crónica, que puede durar hasta seis meses.

Crónica

Ésta se define como una infección por el virus C que persiste por más de seis meses. Clínicamente

es asintomática y se descubre de manera accidental. El curso natural varía de una persona a otra.

Entre los pacientes no tratados un tercio desarrolla cirrosis hepática en menos de 20 años, y el otro tercio, en 30 años. El resto de los pacientes progresan lentamente y no desarrollan cirrosis en su vida futura. La cirrosis y el cáncer de hígado pueden ser causa de la hepatitis C.

Los factores que influyen en el avance de la enfermedad son los siguientes:

- Edad.
- Sexo (en los hombres la enfermedad avanza mas rápido que en la mujer).
- Consumo de alcohol.
- Coinfección con VIH.
- Un hígado graso.

Una vez que la hepatitis C crónica ha avanzado hasta cirrosis, los síntomas pueden aparecer debido, ya sea a una función hepática disminuida o a un aumento en la circulación hepática, conocida como hipertensión portal.

Diagnóstico

El diagnóstico difícilmente puede hacerse durante la fase aguda, debido a que la mayoría de los pacientes no manifiestan síntomas.

Asimismo, el diagnóstico de la hepatitis C en la fase crónica también se hace difícil, debido a la ausencia de síntomas específicos, los cuales se desarrollan hasta que la enfermedad avanza, lo cual ocurre décadas más tarde.

Después de todo, aunque las pruebas de anticuerpos contra HCV tienen un valor positivo-predictivo, para la exposición al virus de la hepatitis C, algunos pacientes quedan excluidos por no tener todavía desarrollados los anticuerpos, o son de un nivel no detectable. Debido a esta posibilidad, debe considerarse una prueba de ARN cuando hay sospecha de una hepatitis C. La presencia del virus puede probarse empleando métodos como la reacción de la polimerasa en cadena (PCR).

Todas las pruebas moleculares tienen la capacidad de detectar no sólo si el virus está presente, sino también medir la cantidad de virus en la sangre (carga viral de HCV). El conocer la carga viral es un factor importante para determinar la probabilidad de respuesta a una terapia por interferón, pero no indica la severidad de la enfermedad ni su posible progreso.

Métodos de trasmisión

Se calcula que 90 % de personas con infección crónica por HCV se infectaron por medio de una transfusión con sangre no valorada o por inyección o inhalación de drogas. El virus puede trasmitirse sexualmente, aunque es poco común (fig. 14.17).

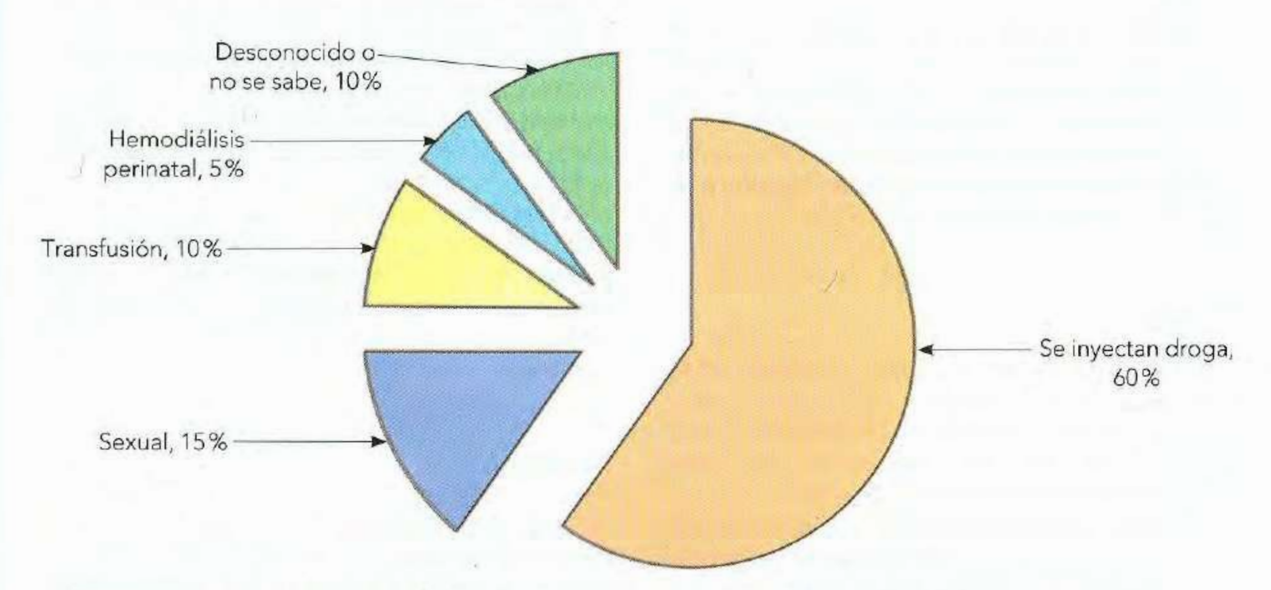


Figura 14.17. Fuentes de infección por hepatitis C en Estados Unidos.

Prevención

Para prevenir una infección por el virus de la hepatitis C hay que evitar lo siguiente:

- El uso compartido de agujas hipodérmicas o de cualquier otro tipo de aditamentos inyectables.
- Métodos insalubres para tatuajes.
- Métodos de acupuntura o perforación sin asepsia.
- Compartir utensilios personales, como cepillo de dientes, rasuradoras y cortauñas.
- Uso incorrecto de condones de látex.

No existe una vacuna que proteja contra la hepatitis C, o la prevenga; por tanto, la infección puede evitarse o reducirse únicamente mediante el empleo de sangre libre del HCV en las transfusiones, disminuyendo el uso de drogas vía intravenosa y convenciendo a la gente para que practique las actividades sexuales en forma más segura.

Epidemiología

El HCV infecta a casi 200 millones de personas a nivel mundial, donde la mayoría de las infecciones en un buen número de pacientes son crónicas y evolucionan lentamente hasta cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (fig. 14.18).

Los índices de prevalencia más elevados por el HCV han sido reportados en países del Sureste de Asia, incluyendo India (1.5 %), Malasia (2.3 %) y Filipinas (2.3 %). La incidencia en Japón fue de 1.2 % y los índices más alarmantes fueron reportados en varias naciones africanas, llegando a ser tan altos como 14.5 % en Egipto.

Terapia

La mayoría de las infecciones por Arbovirus no son tratadas con antivirales. Por ejemplo, el dengue, aunque es una enfermedad alarmante, por lo general se resuelve por sí misma al término de una semana y existen pocos casos fatales.

Aunque la fiebre amarilla y la encefalitis japonesa, son más letales, actualmente se les previene por medio de vacunaciones rutinarias en áreas endémicas. Y a diferencia de la hepatitis, la mayoría de los Arbovirus causan infecciones agudas en lugar de una infección crónica.

La infección crónica por hepatitis C puede ser tratada con interferón alfa, pero algunos pacientes reinciden después del tratamiento. La terapia con ribavarina puede ser efectiva para controlar el HCV antes de una cirrosis.

El consumo de bebidas alcohólicas acelera la cirrosis hepática asociada al HCV y el cáncer hepático se hace más probable; el síndrome de resistencia a la insulina y el síndrome metabólico también empeoran el pronóstico.

Riesgos durante el embarazo

Si una mujer embarazada tiene factores de riesgo para una hepatitis C, debe ser estudiada para saber si tiene anticuerpos contra el HCV. Alrededor de 4 % de los recién nacidos de madres infectadas por HCV también están infectados. El virus se trasmite al recién nacido durante el parto.

Aunque no hay pruebas de que el HCV se trasmita por el amamantamiento, la madre infectada debe ser cuidadosa de no alimentar al bebé con los pechos dañados.

Tratamiento experimental

Hay nuevas drogas en desarrollo como los inhibidores de la proteasa viral (VX 950) y de la polimerasa (NM 283), pero todavía están en primera fase.

Otras drogas para tratar el HCV son el albuferón, zadaxin y Dapy, además de los oligos morfolinos antisentido, pero tienen una acción limitada para reducir la carga viral.

Además del tratamiento usual con el interferón y la ribavirina, recientes estudios indican que pueden obtenerse resultados favorables con el empleo de la droga amantadina (Symmetrel), sin embargo, su uso contra la hepatitis C aún no está aprobado.

Hepatitis G

La hepatitis G es una nueva enfermedad descubierta, en la cual se presenta inflamación de hígado producida por el HGV, que es un pariente distante

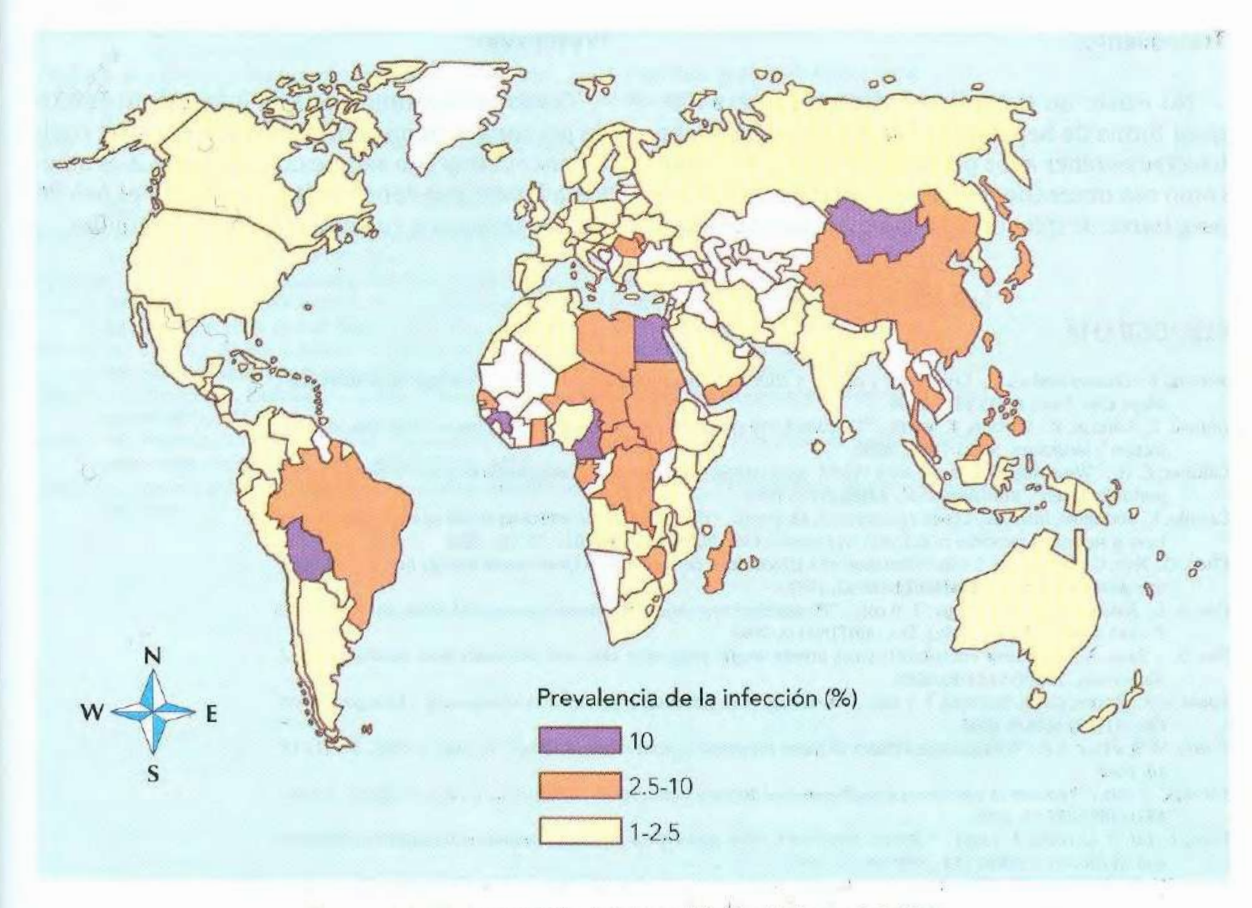


Figura 14.18. Prevalencia de la hepatitis C a nivel mundial (ONU).

del virus de la hepatitis C. También se le llama virus de la hepatitis GB, y se descubrió a principios de 1996. Hasta ahora se conoce muy poco sobre su frecuencia, su naturaleza y cómo prevenirla.

Lo que se sabe es que la transfusión con sangre que contenga el HGV ocasionalmente causa hepatitis. A menudo, los pacientes con hepatitis G son infectados al mismo tiempo por el virus de la hepatitis B o C, o ambos. En alrededor de tres de cada 1000 pacientes con hepatitis viral aguda, el HGV es el único que está presente.

Causas y síntomas

Algunos investigadores piensan que puede haber un grupo de virus GB, pero otros tienen dudas sobre si verdaderamente el HGV realmente cause alguna enfermedad. De cualquier modo el padecimiento no es claro y cuando se diagnostica una infección por HGV generalmente resulta leve y breve.

Aunque no se presentan complicaciones serias, es posible que como en el caso de otros virus de la hepatitis, el HGV pueda causar un daño severo al hígado resultando en insuficiencia hepática, pero cuando el virus se ha identificado en 20 % de los pacientes con hepatitis viral prolongada, algunos de ellos padecen también hepatitis C.

Diagnóstico

El único método para detectar el HGV es por una prueba de ADN que es costosa y poco disponible. Se intenta desarrollar una prueba para el anticuerpo HGV, el cual se forma en respuesta a la invasión por el virus; sin embargo, generalmente cuando el anticuerpo está presente el virus ya ha desaparecido, resultando la prueba fuera de tiempo.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para ninguna forma de hepatitis aguda. Lo único que debe hacerse es tener a los pacientes en descanso tanto como sea necesario, evitar que ingieran alcohol y asegurarse de que reciban una dieta balanceada.

Prevención

Como la hepatitis G es una infección trasmitida por sangre, la prevención se basa en evitar cualquier contacto con sangre contaminada. Los adictos a las drogas deben evitar compartir el uso de agujas, jeringas o cualquier otro tipo de equipo.

BIBLIOGRAFÍA

Abroug, F., Ouanes-Besbes, L., Letaief, M. y cols., "A cluster study of predictors of severe West Nile virus infection", *Mayo Clin. Proc.*, **81(1)**:12-6, 2006.

Ahmed, S., Libman, R., Wesson, K. y cols., "Guillain-Barré syndrome: An unusual presentation of West Nile virus infection", *Neurology*, **55(1)**:144-6, 2000.

Calisher, C. H., "West Nile virus in the New World: appearance, persistence, and adaptation to a new econiche-an opportunity taken", *Viral Immunol.*, **13(4)**:411-4, 2000.

Castillo, I., Rodriguez-Iñigo, E., López-Alcorocho, J. M. y cols., "Hepatitis C virus replicates in the liver of patients who have a sustained response to antiviral treatment", *Clin. Infect. Dis.*, **43(10)**:1277-83, 2006.

Choo, Q., Kuo, G., Weiner, A. y cols., "Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome", *Science*, **244(4902)**:359-62, 1989.

Cox, A. L., Netski, D. M., Mosbruger, T. y cols., "Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection", *Clin. Infect. Dis.*, **40(7)**:951-8, 2005.

Das, S. y Basu, A., "Japanese encephalitis virus infects neural progenitor cells and decreases their proliferation", *J. Neurochem*, **106(4)**:1624-36, 2008.

Fonseca, K., Prince, G. D., Bratvold, J. y cols., "West Nile virus infection and conjunctival exposure", *Emerging Infect. Dis.*, **11(10)**:1648-9, 2005.

Fradin, M. S. y Day, J. F., "Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites", *N. Engl. J. Med.*, **347(1)**:13-18, 2002.

Frank, C. y cols., "The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt", *Lancet*, **355(9207)**:887-91, 2000.

Fung, J., Lai, C. L, Hung, I. y cols., "Chronic Hepatitis C virus genotype 6 infection: Response to pegylated interferon and ribavirin", *J. Infect. Dis.*, **198**:808-12, 2008.

Gambel, J. M., DeFraites, R., Hoke, C. y cols., "Japanese encephalitis vaccine: persistence of antibody up to 3 years after a three-dose primary series (letter)", *J. Infect. Dis.*, **171**:1074, 1995.

Ghoshal, A., Das, S., Ghosh, S. y cols., "Proinflammatory mediators released by activated microglia induces neuronal death in Japanese encephalitis", *Glia*, **55(5)**:483-96, 2007.

Glass, W. G., Lim, J. K., Cholera, R. y cols., "Chemokine receptor CCR5 promotes leukocyte trafficking to the brain and survival in West Nile virus infection", *Journal of Experimental Medicine*, **202(8)**:1087-98, 2005.

Glass, W. G. y cols., "CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection", *Journal of Experimental Medicine*, **203(1)**:35-40, 2006.

Hayes, E. B. y cols., "Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease", *Emerging Infect. Dis.*, **11(8)**:1174-9, 2005.

Hayes, E. B. y Gubler, D. J., "West Nile virus: epidemiology and clinical features of an emerging epidemic in the United States", *Annu. Rev. Med.*, **57**:181-94, 2006.

Hayes, E. B., Komar, N., Nasci, R. S. y cols., "Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease", *Emerging Infect. Dis.*, **11(8)**:1167-73, 2005.

Jelinek, T., "Japanese encephalitis vaccine in travelers", *Expert Rev. Vaccines*, **7(5)**:689-93, 2008.

Johnson, R. y cols., "Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection", *N. Engl. J. Med.*, **328(7)**:465-70, 1993.

Kaiser, Reinhard y Holzmann, Heidemarie, "Laboratory findings in tick-borne encephalitis: Correlation with clinical outcome", *Infection*, **28(2)**:78-84, 2000.

Kumar, D., Drebot, M. A., Wong, S. J. y cols., "A seroprevalence study of west nile virus infection in solid organ transplant recipients", *Am. J. Transplant.*, **4(11)**:1883-8, 2004.

Lesnicar, Gorazd, Poljak, Mario, Seme, Katja y Lesnicar, Janko, "Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000", *Pediatric Infectious Disease Journal*, **22(7)**:612-617, 2003.

Limesand, K. H., Higgs, S., Pearson, L. D. y Beaty, B. J., "Effect of mosquito salivary gland treatment on vesicular stomatitis New Jersey virus replication and interferon alpha/beta expression in vitro", *J. Med. Entomol.*, **40(2)**:199-205, 2003.

Lindquist, Lars y Vapalahti, Olli, "Tick-borne encephalitis", *Lancet*, **371(9627)**:1861-1871, 2008.

Logar, Mateja, Arnez, Maja, Kolbl, J. y cols., "Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults", *Infection*, **28(2)**:74-77, 2000.

Maynard, M. y cols., "Amantadine triple therapy for non-responder hepatitis C patients. Clues for controversies (ANRS HC 03 BITRI)", *J. Hepatol.*, **44(3)**:84-90, 2006.

Mishra, M. K. y Basu, A., "Minocycline neuroprotects, reduces microglial activation, inhibits caspase 3 induction, and viral replication following Japanese encephalitis", *J. Neurochem*, **105(5)**:1582-95, 2008.

Pascual, M., Perrin, L., Giostra, E. y Schifferli, J., "Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II", *J. Infect. Dis.*, **162(2)**:569-70, 1990.

Perelman, A. y Stern, J., "Acute pancreatitis in West Nile Fever", *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **23(6)**:1150-2, 1974.

Schneider, B. S., Soong, L., Girard, Y. A. y cols., "Potentiation of West Nile encephalitis by mosquito feeding", *Viral Immunol.*, **19(1)**:74-82, 2006.

Scott, J. y cols., "High rate of spontaneous negativity for hepatitis C virus RNA after establishment of chronic infection in Alaska Natives", *Clin. Infect. Dis.*, **42(7)**:945-52, 2006.

Sejvar, J. J., Haddad, M. B., Tierney, B. C. y cols., "Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection", *JAMA*, **290(4)**:511-5, 2003.

Smithburn, K. C. y Jacobs, H. R., "Neutralization-tests against neurotropic viruses with sera collected in central Africa", *Journal of Immunology*, **44**:923, 1942.

Spielman, A. y cols., "Outbreak of West Nile Virus in North America", *Science*, **306(5701)**:1473-5, 2004.

Styer, L. M., Bernard, K. A. y Kramer, L. D., "Enhanced early West Nile virus infection in young chickens infected by mosquito bite: effect of viral dose", *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **75(2)**:337-45, 2006.

Swarup, V., Ghosh, J. Ghosh, S. y cols., "Antiviral and anti-inflammatory effects of rosmarinic acid in an experimental murine model of Japanese encephalitis", *Antimicrob Agents Chemother*, **51(9)**:3367-70, 2007.

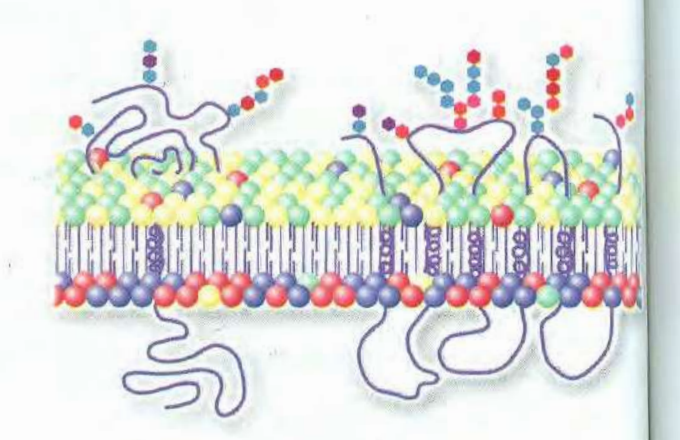
Tsai, T. F., Popovici, F., Cernescu, C. y cols., "West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania", *Lancet*, **352(9130)**:767-71, 1998.

Work, T. H., Hurlbut, H. S. y Taylor, R. M., "Isolation of West Nile virus from hooded crow and rock pigeon in the Nile delta", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **84(3)**:719-22, 1953.

Zent, Olaf y Broker, Michael, "Tick-borne encephalitis vaccines: past and present", *Expert Reviews Vaccines*, **4(5)**:747-755, 2005.

15

Orthomyxovirus



VIRUS DE LA INFLUENZA

Este virus pertenece a la familia de los *Orthomyxoviridae*. Vivimos en una era en la cual cambian rápidamente los ambientes globales y locales. Los virus con ARN como material genético pueden cambiar inmediatamente para adaptarse a las distintas condiciones debido a los altos índices de error de las enzimas virales (polimerasas) que replican sus genomas. Por lo anterior no es sorprendente que varios ejemplos de enfermedades emergentes y reemergentes se deban al virus de ARN.

Aunque son varios los factores que intervienen en la emergencia de una enfermedad, además de la variación genética (mutación, recombinación y rearreglo), los factores ambientales, incluyendo el ecológico, social, atención a la salud y el conductual, pueden realizar papeles importantes. Entre éstos se incluyen:

a) Cambio en los patrones del clima (por ejemplo, efectos de "El Niño") y desbordamiento de los ríos, los cuales alteran la abundancia y distribución de los vectores potenciales del virus.

b) Deforestación de los trópicos, lo cual lleva a los humanos a un estrecho contacto con ambientes abundantes en estas especies de virus (huéspedes y sus parásitos).

Tales factores, aunados al aumento desorbitado en la población humana durante los pasados 50 años en varios países han expandido enormemente el número de eventos que sirven de muestra sobre las variantes del virus de ARN con modos potenciales de trasmisión.

Estos cambios, junto con los avances en la velocidad y volumen de la transportación global, se combinan para crear una mayor oportunidad para la emergencia y reemergencia de las enfermedades por virus de ARN, como los de la influenza, Hantavirus, Ébola, Nipah, Nilo Occidental y SARS, y sirven para plantearnos la pregunta básica de cómo brotan estas nuevas enfermedades y si se puede alcanzar la capacidad de predecirlas.

Los síntomas de la influenza humana fueron descritos por Hipócrates desde hace 2400 años y ya desde entonces el virus ha causado numerosas pandemias. Sin embargo, los datos históricos son difíciles de interpretar, ya que los síntomas pueden ser parecidos a los de otras enfermedades, como la difteria, la plaga neumónica, la fiebre tifoidea, el dengue y el tifo.

El primer registro convincente de una pandemia por influenza fue el brote de 1580, el cual comen-

zó en Rusia y se difundió a Europa vía África. En Roma causó la muerte a unos 8000 individuos y en España, diezmó la población de varias ciudades.

El nombre *influenza* procede del latín *influentia* y se refiere a la causa de la enfermedad que inicialmente se le atribuía a una influencia astrológica desfavorable. Después, con criterios médicos se modificó por el nombre de *influenza* derivado de *freddo*, o sea, "influencia por el frío".

La palabra *influenza* se empleó primero en inglés en 1743 cuando se adoptó, durante un brote de la enfermedad en Europa. Los términos arcaicos usados para la influenza incluyen catarro epidémico, *grippe* (del francés), enfermedad con sudor y fiebre española, particularmente por la cepa pandémica de 1918.

Las cepas del virus de la influenza, que causan brotes a nivel mundial (pandemias), son ejemplos clásicos de virus emergentes que se mantienen en animales huéspedes, antes de ser trasmitidos a los humanos. Los virus de la influenza han sido aislados a partir de una variedad de animales como cerdos, caballos, aves domésticas y silvestres e inclusive de animales marinos.

La más devastadora infección viral del siglo XX no fue causada por el VIH, sino por la influenza pandémica de 1918, exactamente después de terminar la Primera Guerra Mundial, también llamada influenza española (influenza tipo A, subtipo H1N1), la cual quitó la vida a más de 25 millones de personas en las primeras 25 semanas; en contraste con el VIH/sida, que ha aniquilado a 25 millones de individuos en los pasados 25 años.

La mayoría de las muertes se debieron a la neumonía bacteriana como una infección secundaria, aparte de la causada por el virus de la influenza, pero éste también causó la muerte en forma directa, ocasionando hemorragias masivas y edema pulmonar.

La pandemia por influenza española fue verdaderamente global, puesto que se difundió hasta el Ártico y las remotas islas del Pacífico y fue excepcionalmente severa, puesto que los casos fatales fueron >2.5 %, comparados con <0.1 % en otras influenzas pandémicas que se estima ocasionaron miles de decesos.

Posiblemente en estas últimas pandemias los antibióticos ya disponibles sirvieron para controlar las infecciones secundarias como la neumonía y redujeron la mortalidad en comparación con la ocasionada por la influenza española de 1918.

Aún más, los virus causantes de las pandemias de 1957 y 1968 fueron híbridos de virus humanos y de aves, y debido a que los humanos no tuvieron inmunidad hacia la influenza aviar, las consecuencias fueron incontrolables. Por ello es fundamental entender los mecanismos por medio de los cuales las nuevas cepas de influenza serán capaces de causar una pandemia emergente.

ORTHOMYXOVIRIDAE

Los *Orthomyxoviridae* (*orthos*, del griego, que significa recto, y *myxa*, "moco" o "mucus") son una familia de virus de ARNss (−) grupo V que comprende cinco géneros: virus de la influenza A, influenza B, influenza C, Thogotovirus e Isavirus. Los primeros tres géneros (A, B y C) contienen virus que causan la influenza en vertebrados, incluyendo a las aves (influenza aviar), a los humanos y a otros mamíferos. Los Thogotovirus infectan a vertebrados e invertebrados, como a los mosquitos; los Isavirus infectan al salmón.

Tipos antigénicos

Tres antígenos del virus de la influenza se utilizan para su clasificación: la nucleoproteína, la hemaglutinina y la neuraminidasa.

- El antígeno de nucleoproteína es estable y se emplea para diferenciar los tres tipos de virus de la influenza. Estos antígenos A, B y C no exhiben reactividad serológica cruzada.
- Por otra parte, los antígenos virales, como las glucoproteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), son variables y el anticuerpo dirigido contra estos dos antígenos de superficie es el responsable de la inmunidad a la infección (figs. 15.1 a 15.4).

Los tres virus de la influenza, que se identifican por sus diferencias antigénicas e infectan vertebrados, son los siguientes:

- El virus de la influenza A, desplazamiento antigénico y deriva antigénica es la causa de todas las pandemias de gripe e infecta a los humanos, a otros mamíferos y a las aves.
- El virus de la influenza B (sufre únicamente deriva antigénica), infecta a los humanos y a las focas.
- El virus de la influenza C (relativamente estable), infecta a los humanos y a los cerdos.

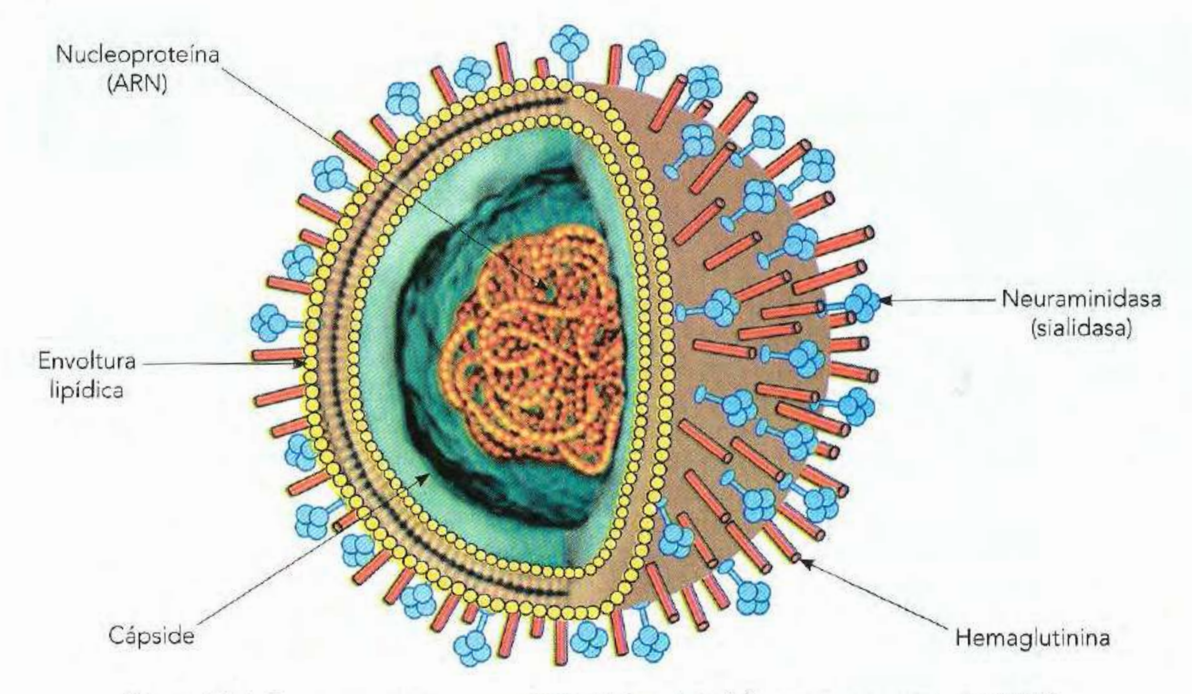


Figura 15.1. Representación de una partícula del virus de la influenza. Las proteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) sobresalen de la superficie del virus. En el interior se muestra el complejo de ARN-nucleoproteína.

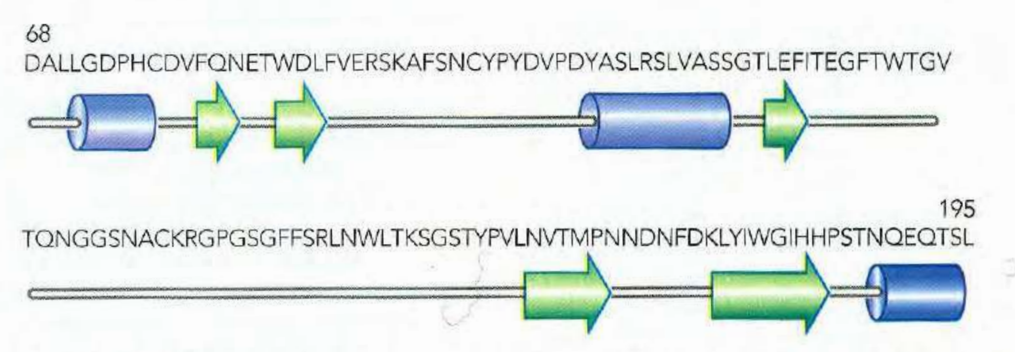


Figura 15.2. Estructura primaria de una región de la cadena HA_1 de la hemaglutinina, que muestra la secuencia de aminoácidos desde el residuo 68 al 195. Esta región la utiliza el virus de la influenza para unirse a las células animales; los aminoácidos se muestran en el código de una letra. La estructura secundaria se muestra abajo representando regiones de la cadena polipeptídica plegadas en hélices α (cilindros en color violeta), bandas β (flechas en color verde).

Clasificación

Una taxonomía, basada en la filogenia de los virus de ARN, incluye a los virus de ARNss(−) del orden Mononegavirales y familia Orthomyxoviridae, entre otros.

Las especies y serotipos de Orthomyxoviridae se muestran en el cuadro 15.1.

Estructura

La causa etiológica de la influenza por los virus de la familia Orthomyxoviridae fue descubierta en los cerdos por Richard Shope en 1931. Este descubrimiento permitió que poco después se pudiese aislar el virus de los humanos por el grupo de Patrick Laidlaw, del Medical Research Council de

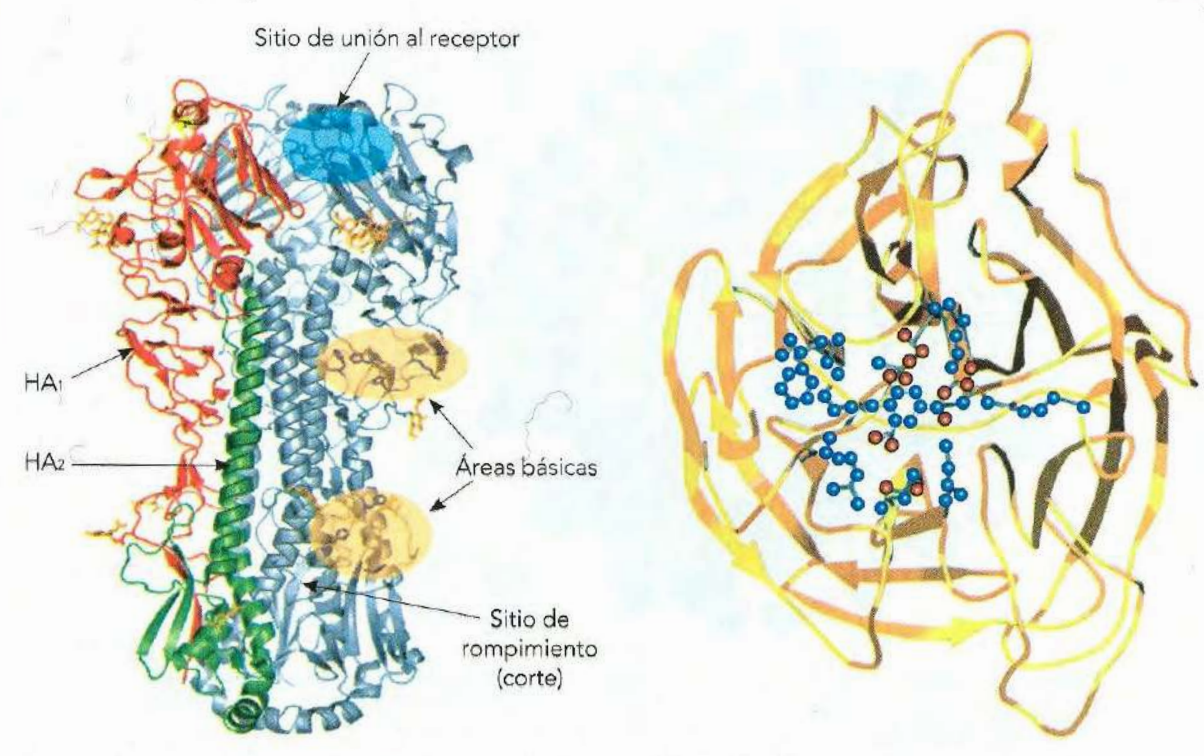


Figura 15.3. Estructura de la molécula de hemaglutinina HAO del virus de la influenza que apareció en 1918. Representación en forma de listón después de rearreglar el gen a partir del ARN viral procedente de tejidos de pulmón, preservados en formol desde 1918. (FUENTE: J. Stevens, A. L. y cols., "Structure of the Uncleaved Human H1 Haemagglutinin from the Extinct 1918 Influenza Virus", *Science*, **5665**:1866-1870, 2004.)

Figura 15.4. Estructura cristalográfica de la enzima neuraminidasa (sialidasa) del virus de la influenza A N9, formando un complejo con su inhibidor, un análogo del ácido siálico, que aparece en el centro.

Cuadro 15.1. Orthomyxoviridae.

Género	*Especies*	*Serotipos o subtipos*	*Huésped*
Influenza A	Virus de la influenza A	H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H9N2, H10N7	Humanos, cerdos, aves, caballos
Influenza B	Virus de la influenza B		Humanos, focas
Influenza C	Virus de la influenza C		Humanos, cerdos
Isavirus	Virus de la anemia infecciosa del salmón		Salmón del Atlántico
Thogotovirus	Virus Thogoto Virus Dhori	Virus Batken y Dhori	Ácaros, mosquitos, mamíferos (incluyendo al humano)

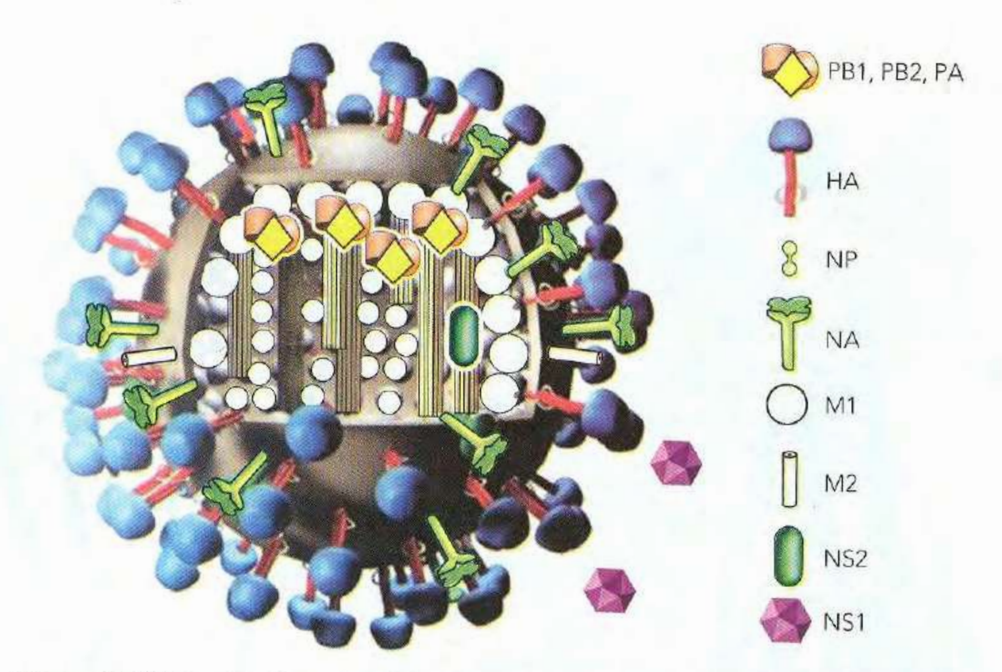


Figura 15.5. Estructura de un virus de la influenza A o B. Véanse los diversos componentes, entre ellos la HA y NA. Otros componentes son: la ARN polimerasa (PB2), la nucleoproteína (NP) y el canal iónico (M2). La proteína NS1 de los virus altamente patógenos, como el H5N1 que circula en aves de granjas y de vida silvestre en el Sudeste de Asia, se piensa que es la responsable de la acentuada virulencia de esta cepa.

Gran Bretaña en 1933. Pero no fue sino hasta que Wendell Stanley cristalizó el virus del mosaico del tabaco en 1935 cuando se pudo apreciar su naturaleza no celular.

Los virus de la influenza son esféricos, de 80 a 120 nm de diámetro, aunque algunas formas son filamentosas. En la figura 15.5 se muestra la estructura de un tipo A o B de dicho virus.

El virión de la influenza es envuelto y obtiene su bicapa lipídica a partir de la membrana plasmática de la célula huésped (fig. 15.6).

Aproximadamente 80 % de todas las púas son de *hemaglutinina (HA)*, una proteína que funciona en la unión del virus a la célula huésped. El restante 20 % de las púas son de *neuraminidasa (NA)*, la cual se acepta que está involucrada para facilitar la liberación de las partículas virales desde la célula huésped. Una partícula característica del virus de la influenza contiene aproximadamente 500 moléculas de hemaglutinina[1] y 100 moléculas de neuramidinasa, las cuales se hallan en la superficie del virus.

Por otra parte, en el lado interior de la envoltura que rodea el virión de la influenza está la proteína

Figura 15.6. Virus de la influenza A/1918 (H1N1).

[1] La hemaglutinina es una sustancia que aglutina a los glóbulos rojos (hemaglutinación). Los anticuerpos, antígenos de grupos sanguíneos, factores autoinmunes (como el factor Rh), lectinas, bacterias, virus y otros parásitos pueden ser también fuente de aglutininas sanguíneas.

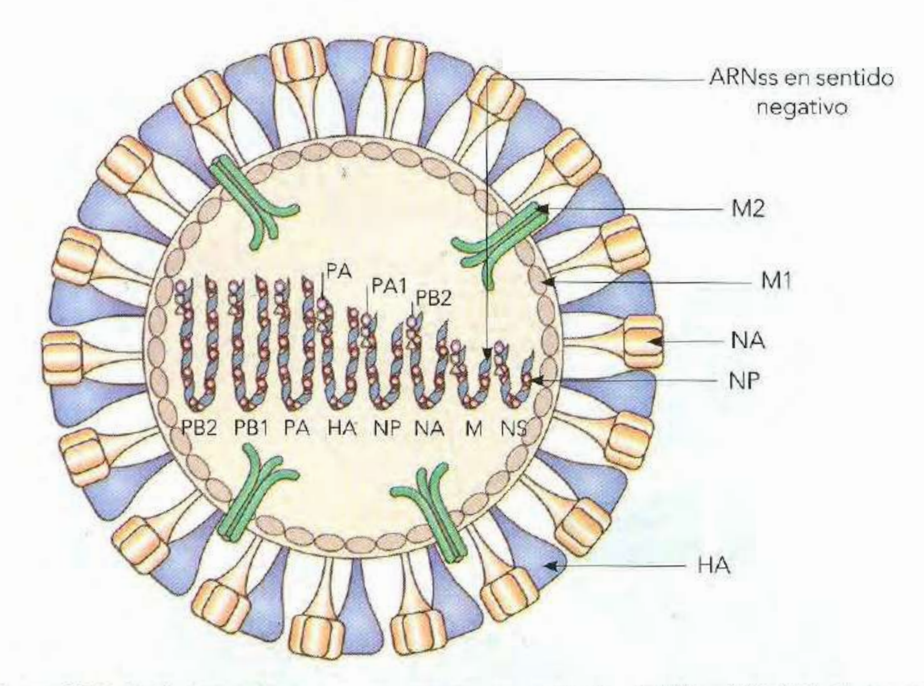


Figura 15.7. Virión de la influenza que muestra las ocho moléculas de ARNss: PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, M y NS.

antigénica de la matriz y dentro de esa envoltura se halla el genoma de la influenza organizado en ocho piezas de ARN de una sola banda, pero sólo en las formas A y B (fig. 15.7).

En la forma C de la influenza se presentan siete segmentos de ARN empacados en una forma de ribonucleoproteína helicoidal, con tres péptidos de polimerasa por cada segmento de ARN.

Replicación

Los virus se replican únicamente en células vivas y, en el caso de la influenza, la infección y la replicación es un proceso de varios pasos: primero el virus tiene que unirse y entrar en la célula y ahí vertir su genoma para producir nuevas copias de ARN y proteína viral, después de ensamblarse estos componentes en nuevas partículas virales finalmente salen de la célula huésped (fig. 15.8).

Etapa 1. El virus de la influenza se une por medio de la hemaglutinina a los azúcares de ácido siálico en la superficie de las células epiteliales; sobre todo de la nariz, garganta y pulmones de mamíferos e intestinos de las aves (fig. 15.9).

La célula huésped importa el virus por endocitosis y las condiciones ácidas permiten que la hemaglutinina fusione la envoltura viral con la membrana vacuolar, y entonces la membrana integral M2, que es un canal iónico, permite que se muevan los protones a través de la envoltura viral y acidificar el núcleo para que se liberen el ARN viral y las proteínas. La acción del canal iónico M2 es el que se bloquea por las drogas de amantadine, evitando la infección.

Etapa 2. Ahora las moléculas de ARN viral, las proteínas accesorias y la polimerasa dependiente de ARN viral (ARNv) se liberan al citoplasma.

Etapas 3a y 3b. Estas proteínas y el ARNv forman un complejo, que es transportado al núcleo celular, donde la polimerasa, dependiente de ARN, comienza a transcribir el ARNv complementario de sentido positivo.

Etapa 4. El ARNv es exportado al citoplasma o permanece en el núcleo.

Etapas 5a y 5b. Las nuevas proteínas virales son secretadas a través del aparato de Golgi hacia la superficie celular (en el caso de la neuraminidasa y la hemaglutinina) o transportadas de regreso al núcleo para formar, junto con el ARNv, nuevas partículas de genoma viral.

Etapa 6. Los ARNv con sentido negativo, que forman los genomas de los futuros virus, junto con

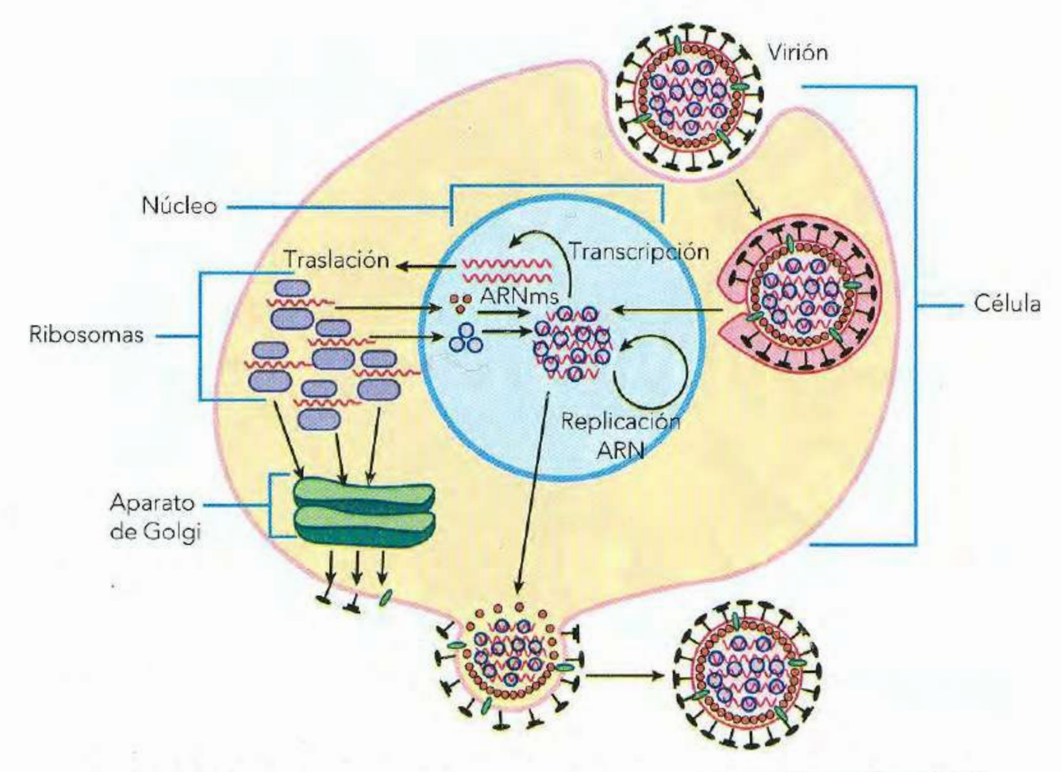


Figura 15.8. Esquema en el que se muestran las siete etapas de la invasión y replicación del virus en una célula huésped.

la polimerasa dependiente de ARN y otras proteínas virales, se ensamblan para formar el virión. Las moléculas de hemaglutinina y neuraminidasa se agrupan en la membrana celular formando una protuberancia y, tanto el ARNv como las proteínas del núcleo viral dejan el núcleo celular y entran en la protrusión membranal.

Etapa 7. El virus maduro emerge de la célula como una esfera con membrana fosfolipídica, adquiriendo la hemaglutinina y la neuraminidasa junto con esta membrana como cubierta. El virus maduro se separa, una vez que la neuraminidasa ha roto los residuos de ácido siálico de la célula huésped.

Las drogas que inhiben la neuraminidasa, como el oseltamivir (Tamiflu), previenen la liberación de los nuevos virus infecciosos y detienen la replicación viral.

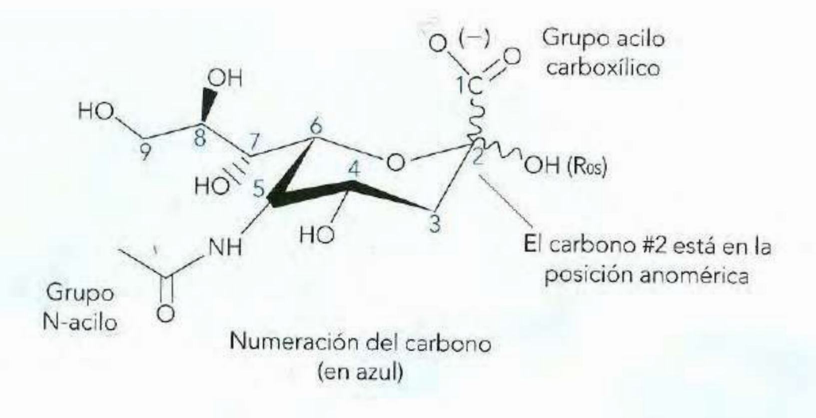
Debido a la ausencia de enzimas que corrijan los errores que aparecen en el ARN viral sintetizado por la polimerasa dependiente de ARN, que al copiar el genoma viral puede cometer un error por cada 10000 nucleótidos (aproximadamente la longitud del ARNv de la influenza), la mayoría de los virus recién fabricados son mutantes y esto origina una "deriva antigénica", que consiste en un cambio en los antígenos de la superficie viral. Más adelante se trata con detalle este tema de los cambios genéticos.

Infección en otros animales

El virus de la influenza infecta a varias especies de animales y en particular a las aves, que pueden ser los principales reservorios del virus, en los cuales se han identificado 16 formas de hemaglutinina y nueve de neuraminidasa (fig. 15.10).

Virus de la influenza A

Las cepas del virus de la influenza A se catalogan de acuerdo con las dos glucoproteínas presentes en la superficie del virus: la hemaglutinina (HA o H) y la neuraminidasa (NA o N). Todos estos virus contienen las dos proteínas, pero sus estructuras difieren de una cepa a otra debido a rápidas muta-



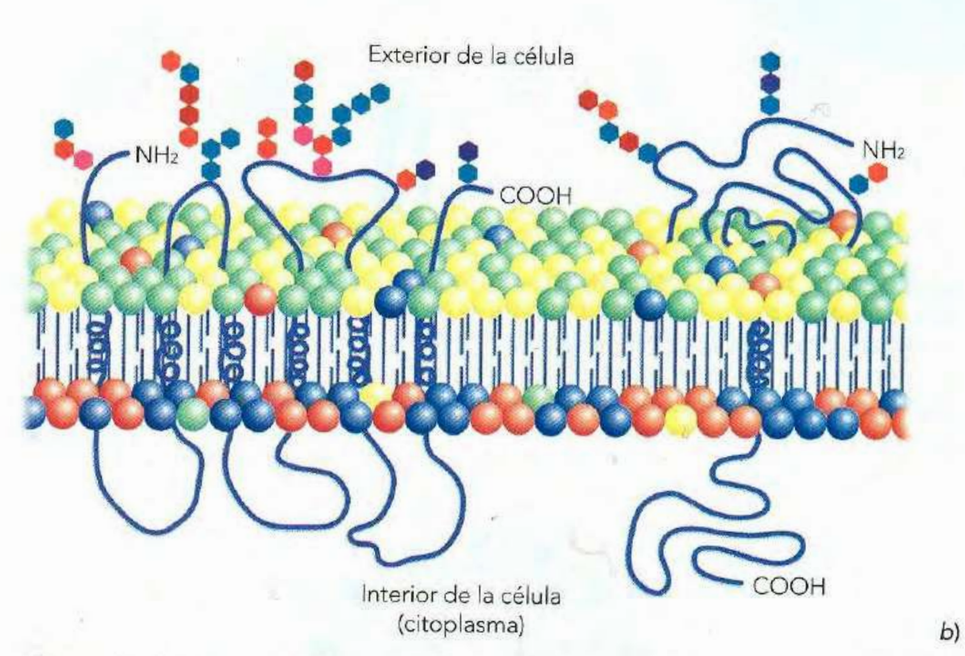


Figura 15.9. Estructura química del ácido siálico que se halla en los receptores que recubren los intestinos de las aves (como los de los patos), los cuales tienen uniones entre estas unidades de tipo alfa-2,3, mientras que los pulmones de los humanos tienen receptores de ácido siálico con enlaces alfa-2,6 (*a*). Esquema de la membrana celular con las glucoproteínas expuestas al exterior de la célula (*b*).

ciones en el genoma viral; por tanto, se les asigna un número H y un número N, basado en cuál forma de estas dos proteínas contiene la cepa.

En las aves se conocen 16 subtipos H y nueve subtipos N, pero únicamente los subtipos H1, 2 y 3, y N1 y 2 se hallan en los humanos.

Además, se toman en cuenta otras variantes específicas de las cepas de influenza; por ejemplo, una nomenclatura estándar para especificar el tipo de virus, localización geográfica de donde fue aislado por primera vez, número secuencial del aislamiento, año del aislamiento y subtipo HA y NA (fig. 15.11).

Otros ejemplos de nomenclatura son:

- A/Moscú/10/99 (H3N2).
- B/Hong Kong/330/2001.

Los virus del tipo A son los patógenos humanos más virulentos entre los tres tipos de influenza y

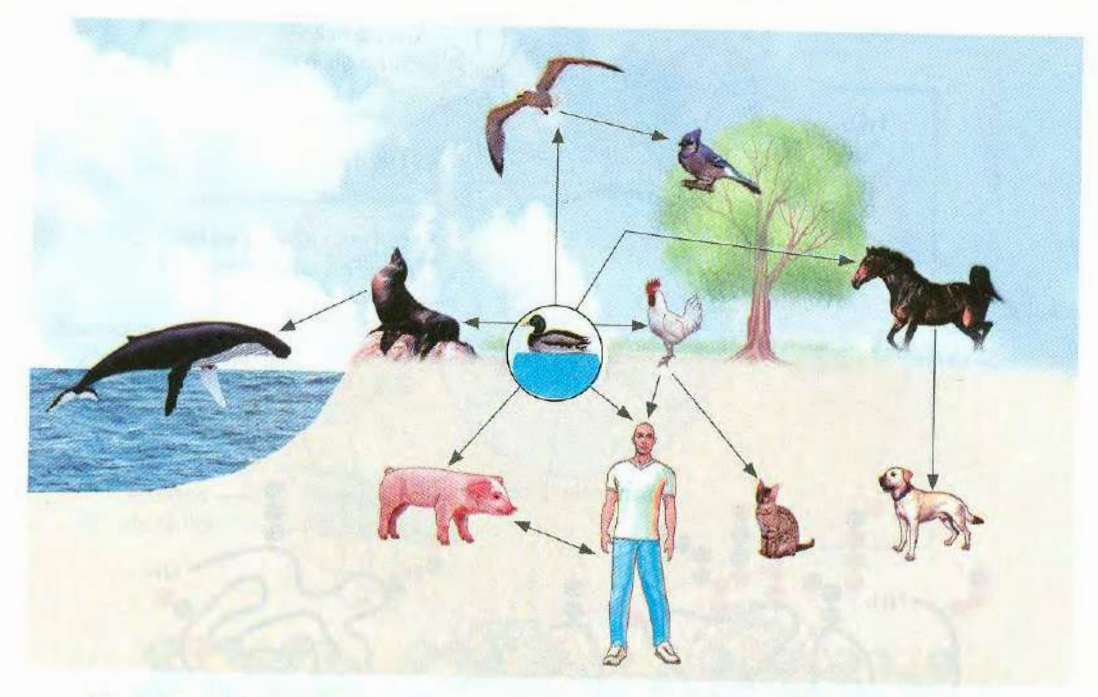


Figura 15.10. Representación de los diferentes reservorios del virus de la influenza. La trasmisión inicia de las aves acuáticas hacia las aves de corral, luego a los mamíferos marinos, a los cerdos, caballos, humanos y otros. Además, el virus puede transferirse de los cerdos y las aves a los humanos y en particular el virus pasó de los caballos a los perros. (Fuente: Knipe, D. M. y Howley, P. M., *Fields Virology*, 5a. ed., Wolters Kluve/Lippincott Williams and Wilkins, 2007.)

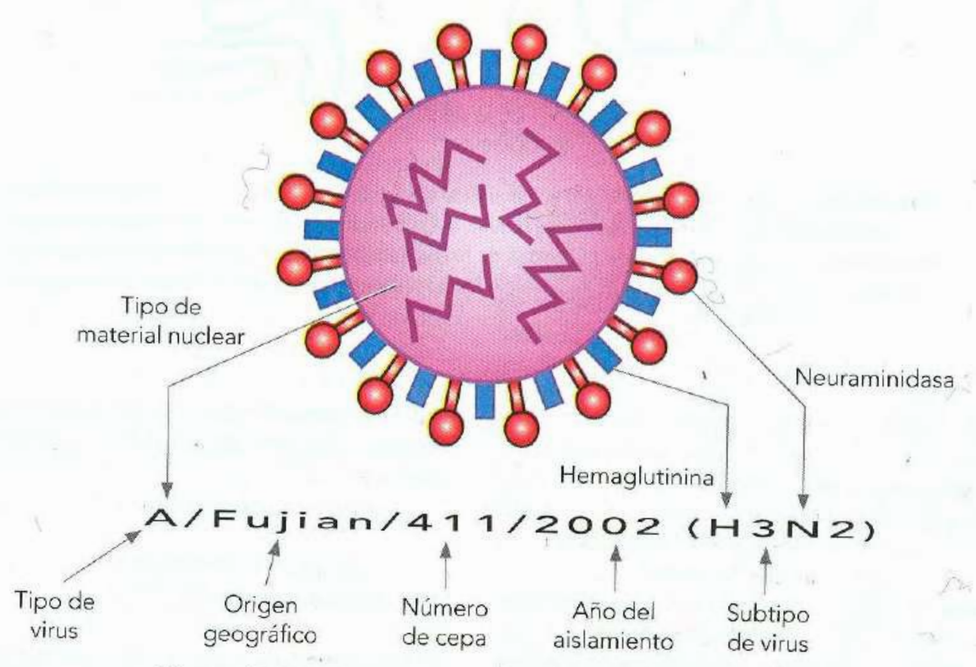


Figura 15.11. Diagrama para la nomenclatura de la influenza.

Cuadro 15.2. Pandemias conocidas de influenza.

Nombre de la pandemia	*Fecha*	*Decesos*	*Subtipo*	*Índice de severidad*
Asiática (Rusia)	1889-1890	1 millón	Posible H2N2	?
Española	1918-1920	25 a 50 millones	H1N1	5
Asiática	1957-1958	1 a 1.5 millones	H2N2	2
De Hong Kong	1968-1969	0.75 a 1 millón	H3N2	2

causan la enfermedad más severa. Se han identificado también en cerdos, caballos y en aves, y poseen antígenos estrechamente relacionados con los virus humanos antes descritos.

Los serotipos que se han confirmado en humanos aparecen ordenados a continuación, anotándose el nombre de la pandemia, el año, número de muertes y el subtipo (cuadro 15.2).

Otras pandemias más recientes son:

- H5N1, una amenaza de pandemia en 2006-2007.
- H7N7, tiene un potencial zoonótico.
- H1N2, endémica en humanos y cerdos.

En 2009 un nuevo virus recombinante de la influenza, derivado parcialmente a partir del H1N1, se detectó en México y Estados Unidos. La primera onda de este brote de H1N1 se presentó en 206 países de los cinco continentes e infectó a más de 700 000 individuos, de los cuales murieron alrededor de 11 168.

Cuadro 15.3. Datos de 2009 por influenza pandémica.

Área	*Decesos confirmados*
Nivel mundial (total)	14 286
Unión Europea	2290
Otros países europeos y Asia Central	457
Mediterráneo y Medio Oriente	1450
África	116
Norteamérica	3642
Centroamérica y El Caribe	237
Sudamérica	3190
Noreste y Sureste de Asia	2294
Sureste de Asia	393
Australia y Pacífico	217

Fuente: ECDC, 18 de enero de 2010.

En la figura 15.12 se observan los lugares o países en los cuales las tasas de fallecimiento por gripe H1N1 (22 de noviembre de 2009) fueron superiores a 0.15 por 100 000 habitantes.

En el cuadro 15.3 se mencionan los países (más de 203) que reportaron casos confirmados de H1N1 hasta el 18 de enero de 2010, por el laboratorio de influenza pandémica (H1N1 2009, que incluyen al menos 14 286 muertes).

De acuerdo con los estudios del Center for Disease Control (CDC), se trata de una cepa A H1N1, que no es tan letal como el virus responsable de la influenza española[2] y esto se debe, según Peter Palese (del Mount Sinai School of Medicine, de la ciudad de Nueva York), a que esta cepa de virus adolece de ciertas características moleculares que otras cepas sí tienen, como es la de aumentar el número de partículas virales en los pulmones y hacer que la enfermedad sea más letal.

Un análisis posterior mostró que varias de las proteínas del virus son muy parecidas a las cepas que causan síntomas leves en los humanos, lo cual sugiere que es poco probable que cause daños severos en las personas.

A este virus en un principio se le denominó como "influenza porcina", pero no existen pruebas de una trasmisión a partir de cerdos hacia humanos; en cambio, sí se sabe que se difunde de persona a persona.

Esta nueva cepa del virus de la influenza, identificada primero en la Ciudad de México y sus alrededores, entre marzo y abril de 2009, es un rearreglo de varias cepas de H1N1 que generalmente se hallan separadas en humanos, aves y cerdos.

El CDC, después de examinar las muestras virales de casos sospechosos en México y de aquellos

[2] Los estudios genéticos indican que el virus de la influenza española se derivó originalmente de las aves.

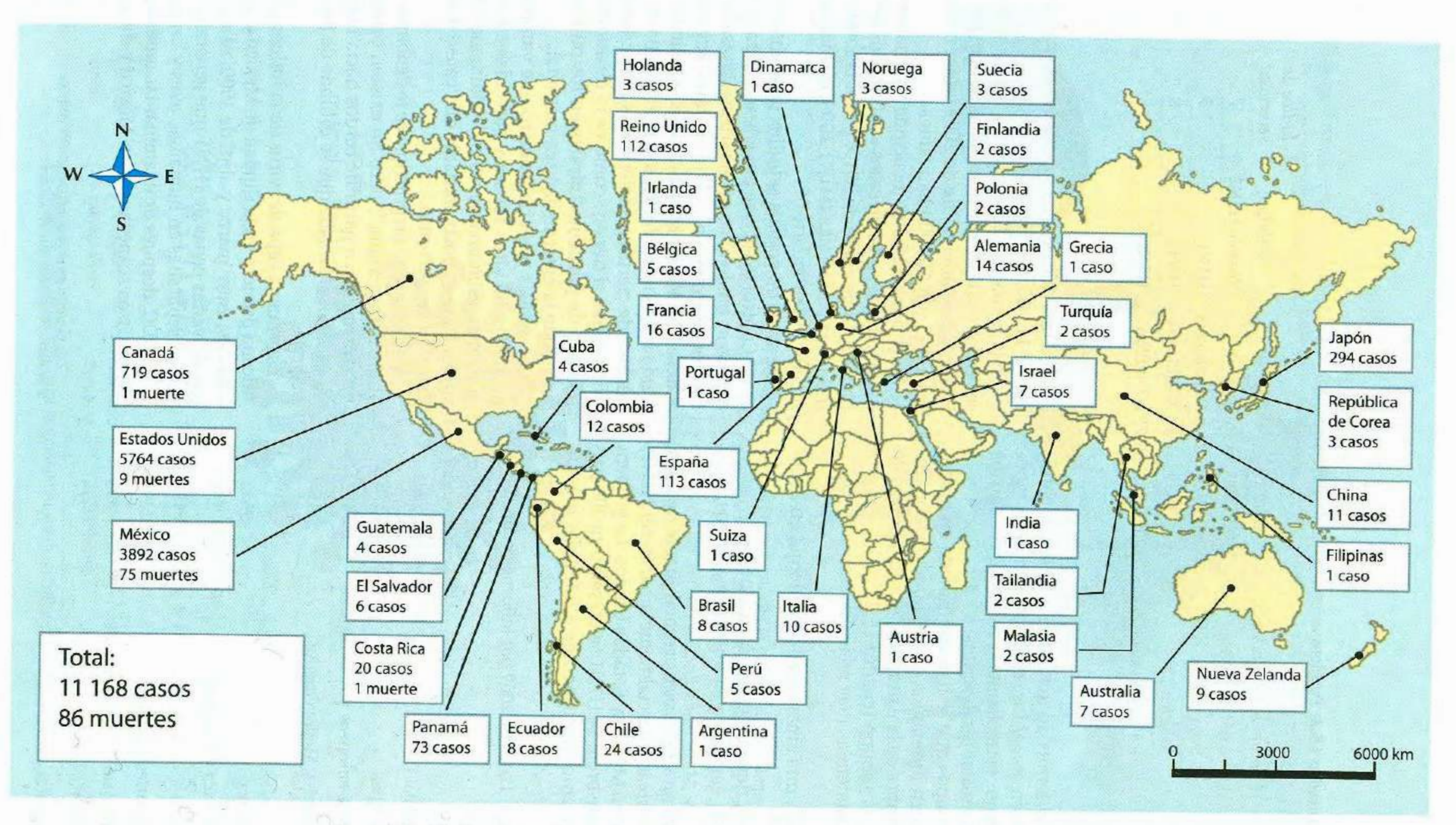


Figura 15.12. Brotes de influenza A (H1N1) en diversas partes del mundo en 2009, según la OMS.

casos de Texas y California, al comparar las cepas las halló idénticas y además no encontró relación alguna con las cepas de los virus de animales. Quedó establecido que esta cepa de la influenza contiene genes de cuatro diferentes virus: la influenza porcina de Norteamérica, la influenza aviar de Norteamérica; la influenza humana y la influenza porcina, virus que se hallan comúnmente en Asia y Europa.

Virus de la influenza B

El virus de la influenza B es un patógeno casi exclusivo de los humanos y es menos común que el de la influenza A. Los únicos animales que se conoce que son susceptibles a la infección son la foca y el hurón.

Este tipo de influenza muta a un índice menor de dos a tres veces que el tipo A, por lo que obviamente es menos diverso genéticamente. Como resultado, la falta de diversidad antigénica permite que se adquiera un grado de inmunidad a la influenza B, desde un principio y más efectiva.

El índice reducido de un cambio antigénico, en combinación con su limitado margen de huéspedes, asegura que no se presente una pandemia por el virus de la influenza B.

Virus de la influenza C

Este virus infecta a los humanos y a los cerdos y puede ocasionar tanto una enfermedad severa como una epidemia local, sin embargo, es menos común y generalmente parece ser leve en los niños.

El virus de la influenza C es el menos estudiado, pero se sabe que es morfológica y genéticamente diferente a los otros dos: el A y el B.

Infección en otros animales

Infecta a varias especies de animales y en particular a las aves, que pueden ser los principales reservorios, en los cuales se han identificado 16 formas de hemaglutinina y nueve de neuraminidasa.

Todos los subtipos conocidos (HxNy) están presentes en las aves, pero varios son endémicos de los humanos, perros, caballos y cerdos, así como de las poblaciones de camellos, hurones, gatos, focas, mink y ballenas, los cuales muestran evidencias de una infección previa o de estar expuestos a la influenza.

Las variantes de dicho virus se etiquetan de acuerdo con la cepa de la especie de la cual es endémica o está adaptada. Las principales variantes de acuerdo con esta regla son: influenza canina, aviar y porcina. La influenza felina o de los gatos generalmente se refiere a una rinotraqueítis viral felina o Calicivirus y no a una infección por el virus de la influenza.

Influenza canina

Es una enfermedad respiratoria contagiosa de los perros, causada por un virus de la influenza específico tipo A, al cual se le conoce como "virus de la influenza canina". Esta es una enfermedad de los perros, no de los humanos.

El virus de la influenza canina es de tipo A H3N8, que originalmente fue un virus de la influenza equina (caballos), éste se difundió a los perros y ahora se trasmite entre éstos.

El virus H3N8 se conoce en los caballos desde hace 40 años, pero no fue sino hasta 2004 cuando se informó que esta enfermedad respiratoria desconocida en los perros (originalmente en los galgos) era causada por el virus A H3N8 de la influenza equina.

Se piensa que esta especie pasó de los caballos a los perros, y ahora está adaptada para causar y difundir la enfermedad en forma eficiente en estos animales. A este virus se le considera como una nueva línea H3N8 específica de los perros. En 2005 se le identificó como "un nuevo patógeno emergente de la población de perros" en Estados Unidos.

Influenza equina

La enfermedad causada por las cepas de la *influenza A* son endémicas de las especies de caballos. Se presenta en forma global por dos principales cepas de virus: el equino-1 (H7N7) y el equino-2 (H3N8).

Aunque la influenza equina no afecta a los humanos, el impacto de un brote entre la población de estos animales ha sido devastador, ya que los caballos se utilizan en varias tareas, como son la caballería militar, el transporte de carga en general y en la equitación.

En los cerdos, caballos y perros, los síntomas de la influenza son parecidos a los de los humanos, con tos, fiebre y pérdida del apetito, pero en general los síntomas de esta enfermedad en los animales no han sido establecidos tan bien como en el hombre.

Influenza aviar

Desde 2004 la influenza aviar ha arrasado a las poblaciones de aves domésticas y silvestres por toda Eurasia y ha tenido 53 % de mortalidad en las primeras personas que fueron infectadas. Las autoridades de salud temen que esta cepa, o su descendiente, pueda causar una nueva influenza letal pandémica con un potencial para aniquilar a millones de individuos.

La influenza ha sido una plaga regular de la humanidad por cientos de años y, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cepa letal subtipo H5N1 de la influenza aviar ha infectado a la mayor parte del Sureste de Asia desde 2003.

Los virus de la influenza aviar poseen cuando menos 10 genes encifrados en el ARN. De los 16 subgrupos genéticos conocidos todos se originaron de aves acuáticas, especialmente de patos. El virus está bien adaptado al sistema inmune de estas aves y generalmente no se enferman, lo cual permite que se muevan libremente por todas partes y difundan el virus de tal modo que persista.

Pero algunas veces este virus se trasmite a un ave cuyo sistema inmune no esté adaptado, de tal modo que en los individuos originalmente silvestres les causa una enfermedad moderada que puede mutar a una forma altamente patógena, tal como sucedió con la cepa H5N1, nombrada después de que comenzó a diezmar grandes granjas avícolas en Asia un poco antes de 2003.

Los síntomas de la influenza en las aves son variables y pueden ser inespecíficos, por ejemplo, después de una infección de baja patogenicidad, los síntomas pueden ser tan leves como los de "plumas erizadas", una reducción en la producción de huevo o la pérdida de peso corporal, combinada con una mínima enfermedad respiratoria.

Como estos síntomas son leves, entonces el diagnóstico en el campo se hace difícil y, por tanto, se requieren análisis de laboratorio para estudiar las muestras tomadas de aves infectadas.

La cepa de virus altamente patógena, adaptada a las aves, o sea, el virus de la influenza aviar tipo A (*Highly Pathogenic Avian Influenza virus of type A of subtype H5N1*) es la que causa la influenza H5N1, conocido como influenza aviar, la cual es endémica en varias poblaciones de aves, principalmente en el Sureste de Asia.

Esta cepa de la línea asiática se difunde a nivel global y es epizoótica (una epidemia en no humanos) y panzoótica (que afecta animales de varias especies, especialmente de grandes áreas), aniquilando millones de aves y afectando a otras como consecuencia de las medidas que toman quienes intentan controlar la difusión de la epidemia.

Hoy día se sabe que la cepa HPAI A (H5N1) produce una enfermedad de las aves, pero no hay pruebas que aseguren una trasmisión eficiente de humano a humano. En casi todos los casos, los que se han infectado tuvieron un contacto físico estrecho con las aves enfermas. Es muy posible que a futuro el H5N1 pueda mutar o mezclarse con una cepa capaz de trasmitirse eficientemente de humano a humano.

Los cambios que se requieren para que suceda lo anterior todavía no están bien comprendidos, sin embargo, debido a la alta letalidad y virulencia del H5N1 y a su gran reservorio biológico, hace que este virus sea una amenaza pandémica de la influenza.

Influenza porcina

En los cerdos, la influenza por virus de los subtipos H3N2, H1N1 y H1N2 produce fiebre, letargo, catarro, tos, dificultad en la respiración y pérdida del apetito. En algunos casos, la infección puede producir aborto y aunque la mortalidad es baja, las pérdidas económicas son altas debido a que los cerdos infectados pueden reducir su peso hasta varios kilogramos en un periodo de unas pocas semanas.

Una trasmisión directa a partir de cerdos a humanos es ocasionalmente posible (a esto se le llama influenza zoonótica porcina), pero en total solamente se conocen 50 casos de este tipo que sucedieron en el siglo xx, con un resultado de seis muertes.

Posibles mecanismos para una pandemia por el virus de la influenza

Una futura influenza pandémica podría ser causada por un virus aviar que posea una hemaglutinina a la cual los humanos no tengan inmunidad. No se sabe si el virus entrará en la población humana directa o indirectamente, pero al menos los siguientes mecanismos son los más probables (fig. 15.13).

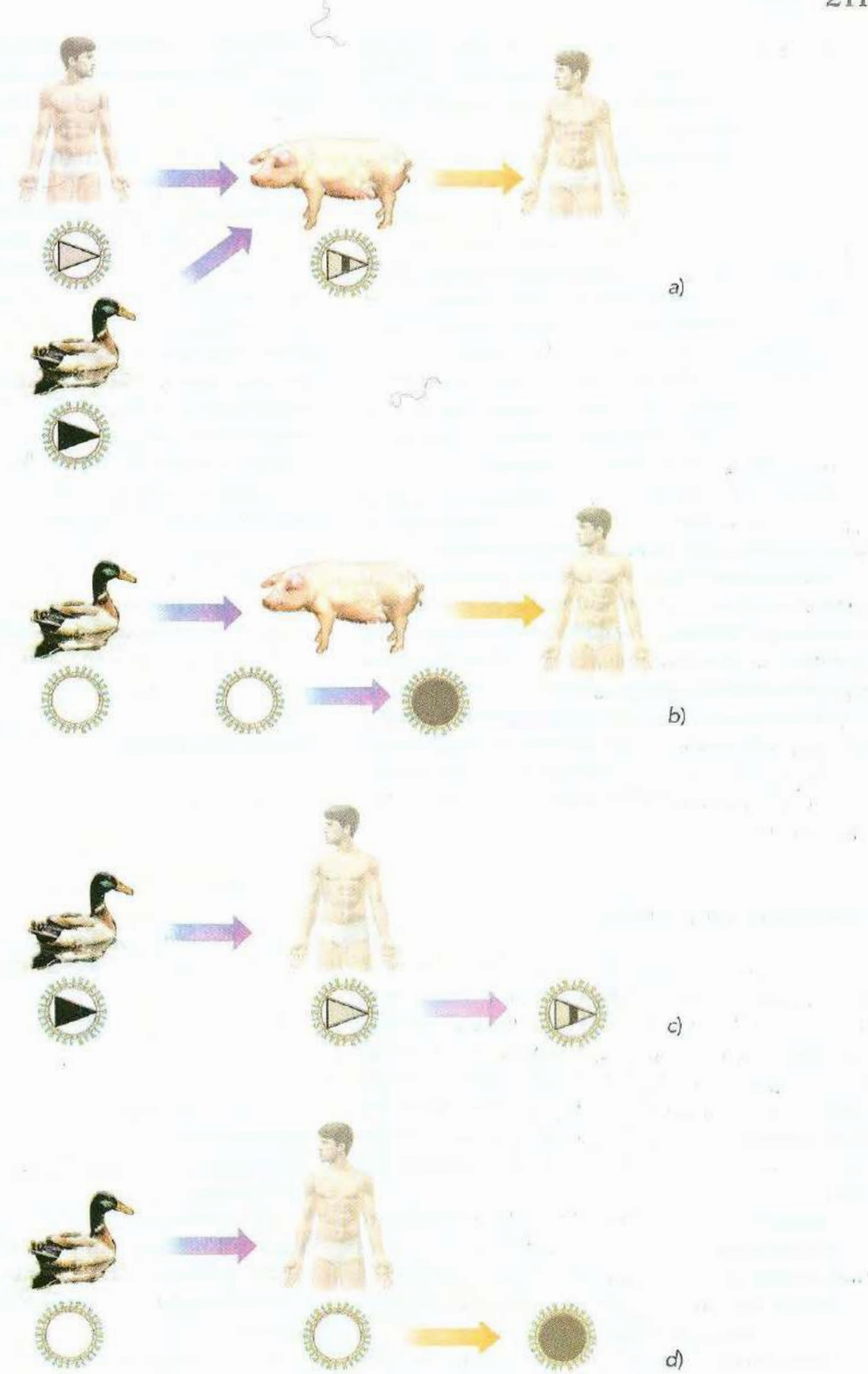


Figura 15.13. Posibles mecanismos para la generación de una pandemia por el virus de la influenza: *a*) rearreglo del virus humano y de aves en cerdos; *b*) adaptación del virus de aves en cerdos; *c*) rearreglo del virus de aves en humanos; *d*) adaptación del virus de aves en humanos.

Si la siguiente cepa pandémica resulta como el virus que azotó en 1957 y 1968, entonces un solo animal tendrá que ser infectado con dos diferentes virus: uno aviar y otro humano.

Debido a las limitantes para la trasmisión de la mayoría de estos virus a huéspedes humanos, pero no a los cerdos, estos últimos son los principales candidatos para llevar a cabo el papel de huéspedes intermediarios, como recipientes donde se "hace la mezcla" y se lleven a cabo los rearreglos genéticos para una eficiente replicación de los virus con hemaglutininas tipo aviar en los humanos.

La prueba de que la especificidad del receptor del virus de la influenza aviar H5N1 cambió durante su replicación en los cerdos hacia uno que reconoce los receptores en humanos sugiere que existe un mecanismo por medio del cual los cerdos pueden servir como huéspedes intermediarios para la adaptación de los virus de aves a los humanos.

Debe hacerse énfasis en que los modelos de las figuras 15.13*a* y *b* no son mutuamente exclusivos; en realidad, la alteración de la especificidad de un receptor durante la replicación de un virus aviar en cerdos puede ocurrir tanto antes o después del rearreglo con un virus humano. Alternativamente, un virus aviar puede adaptarse en los cerdos de tal manera que no requiera rearreglo con los virus humanos, para una eficiente replicación en el huésped humano.

Cómo se adquiere la gripe

Los síntomas iniciales de la gripe duran solamente una semana, pero la fatiga y la tos pueden durar hasta tres semanas. La mayoría de la gente confunde la gripe con el resfriado común (el catarro es producido por otro tipo de virus), pero es importante saber la diferencia entre los dos, porque la gripe puede llevar a graves complicaciones. La gripe es una infección causada por el virus de la influenza.

Los dos tipos principales de cepas de la influenza A y la influenza B, pueden transferirse a través del tacto o del beso y pueden ser muy contagiosas. La gripe tiene un periodo de incubación de 24 a 48 h y una vez infectado "ya es tarde".

El comienzo de la enfermedad es comúnmente violento y los principales síntomas son fiebre y dolor muscular. Puede causar neumonía, que debilita al paciente y lo hace vulnerable a otros gérmenes y potencialmente a complicaciones fatales. También puede producir problemas cardiacos, lo cual explica por qué no debe practicarse ningún tipo de ejercicio cuando se tiene la gripe (o influenza).

La influenza es más común durante los meses fríos del año y contrariamente a lo que se cree, el clima por sí mismo no es directamente la causa de un aumento en la incidencia, sino más bien se debe a la mayor cantidad de tiempo que se pasa en el interior de las habitaciones, en estrecha proximidad con otros individuos durante un clima extremo.

Los niños y los ancianos no están a salvo de la gripe, lo mismo quienes padecen otras enfermedades como asma, diabetes, VIH/sida, cáncer e infecciones crónicas torácicas, los cuales se ven más afectados con la gripe. En los niños puede haber complicaciones por infecciones de oído.

La mejor forma de prevenir la gripe es optar por una vacuna, la cual es efectiva después de dos semanas de haber sido administrada. Como existen diferentes cepas de la gripe circulando cada año, se necesita una nueva vacuna efectiva para cada ciclo. Toma hasta seis meses desarrollar una vacuna, la cual sirve solamente para una estación del año.

Trasmisión directa

La influenza puede trasmitirse por tres vías:

- *Directa*. Cuando una persona infectada estornuda y vierte "mucus" a los ojos, nariz o boca de otra persona.
- *Inhalación*. De aerosoles producidos por personas infectadas que tosen, estornudan y escupen.
- *Mano-boca*. A partir de superficies contaminadas.

La importancia relativa de estos tres modos de trasmisión no está bien establecida, aunque los aerosoles son los que pueden llevar el mayor riesgo de infección.

En la contaminación por vía aérea la persona llega a expeler en un solo estornudo hasta unas 40 000 gotitas y es muy posible que al inhalar una sola gota, esto sea suficiente para adquirir la infección.

Pero, ¿cuánto tiempo sobrevive el virus en esas gotitas?, todo depende de los niveles de humedad y radiación ultravioleta, ya que la baja humedad y ausencia de luz solar en el invierno probablemente permitan su permanencia.

O sea, que si el virus de la influenza puede persistir fuera de nuestro cuerpo, también podrá ser trasmitido por superficies contaminadas, como billetes, puertas, apagadores y otros artefactos del hogar. ¿Por cuánto tiempo?, esto dependerá del tipo de superficie; puede ser de uno a dos días en superficies duras no porosas, como el plástico o el metal, o por 15 min en papel seco y 5 min en la piel. Sin embargo, si el virus está presente en el "mucus", éste lo puede proteger por periodos más largos.

El virus que causó el brote en Hong Kong en 1997 fue único, ya que sugirió modelos adicionales para la generación de cepas pandémicas de virus aviares: como la trasmisión directa y rearreglo o adaptación en humanos. Si estos mecanismos operan solamente con un número limitado de virus aviares, o se aplica más ampliamente de lo que previamente se pensaba, permanece todavía como una incógnita.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la influenza pueden comenzar en forma rápida uno a dos días después de la infección. Generalmente con una sensación de enfriamiento, pero además la fiebre es común desde el principio, con temperatura corporal aproximada de 38-39 °C (aproximadamente 100-103 °F). Muchos pacientes tienen que reposar en cama por varios días, con dolor en todo el cuerpo, sobre todo en la espalda y miembros.

Los síntomas incluyen:

- Dolor de cabeza y en todo el cuerpo, especialmente en las articulaciones y en la garganta.
- Extremo enfriamiento y fiebre.
- Fatiga.
- Ojos irritados, llorosos y enrojecidos.
- Enrojecimiento de la piel, especialmente cara, boca y nariz.
- Dolor abdominal (en niños con influenza B) (fig. 15.14).

Los síntomas respiratorios y sistémicos de la influenza duran, generalmente, de uno a cinco días. Son varias las complicaciones y una de ellas es la neumonía de la influenza, además de una neumonía bacteriana secundaria.

Es necesario identificar los casos de influenza lo más oportunamente para iniciar el tratamiento antiviral. Para esto, los síntomas antes anotados, más

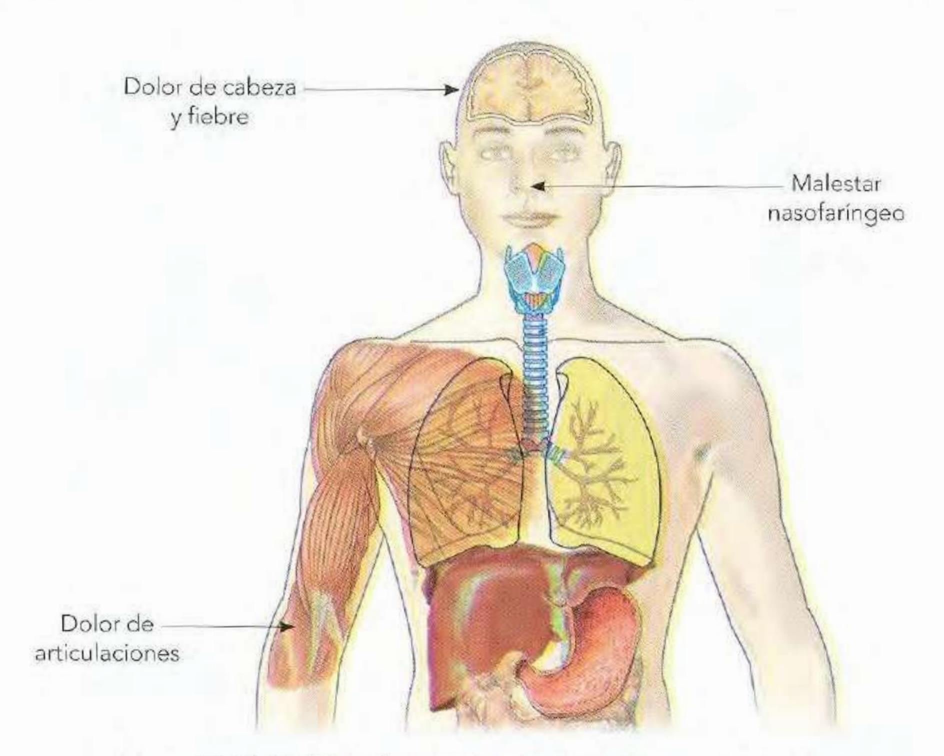


Figura 15.14. La fiebre y la tos son los síntomas más comunes de la influenza.

los de una combinación de fiebre con tos, garganta irritada y congestión nasal, permiten mejorar el diagnóstico.

Los pacientes con esta combinación de síntomas deben ser tratados con inhibidores de neuraminidasa, inclusive sin análisis previo.

Patogénesis

Para entender los mecanismos por medio de los cuales el virus de la influenza causa síntomas en los humanos, se requiere saber qué genes posee la cepa en particular y poder predecir qué tanto infectará y lo severa que será la infección.

Por ejemplo, el proceso que permite a los virus de la influenza invadir a las células es el rompimiento de la *hemaglutinina viral* (HAO) por alguna de las varias proteasas humanas. En el caso de los virus de infectividad leve o avirulentos, significa que la estructura de la hemaglutinina puede ser rota únicamente por proteasas presentes en la garganta y en los pulmones, de tal modo que estos virus no pueden infectar otros tejidos (fig. 15.15).

Sin embargo, en las cepas altamente virulentas, como la H5N1, la hemaglutinina puede ser cortada por una amplia variedad de proteasas, lo cual le permite al virus difundirse en todo el cuerpo.

Aunque las bases para la letalidad de los virus humanos en 1918 todavía no están bien comprendidas, la patogenicidad de los virus aviares, incluyendo también a los que causaron el brote en 1997 en la población humana, se relacionan directamente con las propiedades de la glucoproteína HA.

El rompimiento de la molécula precursora, el HAO, de la HA, se requiere para activar la infectividad del virus, y la distribución de las proteasas activantes en el huésped es una de las determinantes del tropismo y de la patogenicidad.

Las hemaglutininas (Has) de los virus *no patógenos*, de mamíferos y de aves, se rompen *extracelularmente*, lo cual limita su difusión en los tejidos de los huéspedes, donde se encuentran las proteasas adecuadas.

Por otra parte, las Has de virus *patógenos* son rotas *intracelularmente* por proteasas ubícuotas, por lo cual tienen la capacidad de infectar varios tipos de células y causar infecciones sistémicas.

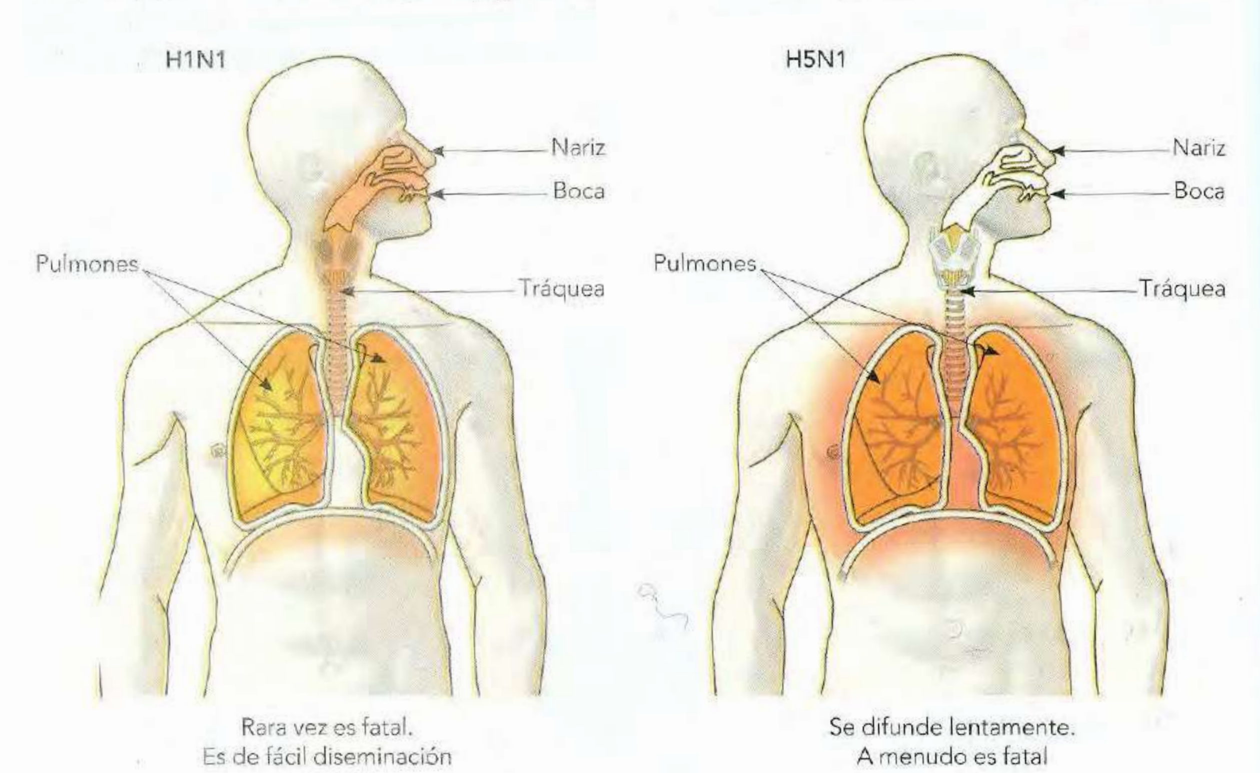


Figura 15.15. Diferentes sitios de infección (en color) del virus estacional H1N1 contra el aviar H5N1. Esto influye en sus letalidades y capacidad para difundirse.

La proteína de la hemaglutinina viral es, además, la responsable para determinar dónde se unirá en el tracto respiratorio una cepa en particular de la influenza. Las cepas que son fácilmente trasmitidas entre la gente, y que causan usualmente una enfermedad leve, tienen Has que se unen a los receptores de la parte superior del tracto respiratorio, como nariz, garganta y boca.

Por el contrario, las cepas virulentas, como la H5N1, se unen a receptores que se localizan casi siempre en la parte profunda de los pulmones. Esta diferencia en el sitio de infección puede explicar por qué la cepa H5N1 causa graves neumonías virales en los pulmones, pero no es fácilmente trasmitida entre la gente por medio de la tos y el estornudo (fig. 15.16).

Ocasionalmente, en individuos con padecimiento pulmonar y cardiaco, la infección puede extenderse a los alvéolos, resultando en una *neumonía intersticial* con hemorragia pulmonar y edema. Una neumonía viral de este tipo significa una enfermedad severa con un índice de elevada mortalidad.

En la mayoría de los casos la neumonía asociada con la influenza es causada por bacterias, principalmente por neumococos, estafilococos y bacterias gramnegativas.

Defensas del huésped

Los mecanismos inmunológicos responsables de la recuperación de la gripe no han sido claramente establecidos, aunque probablemente son varios los que deben actuar en conjunto. El interferón aparece en las secreciones respiratorias poco después de que los títulos virales alcanzan su nivel máximo y puede desempeñar un papel posterior en la eliminación viral.

Los anticuerpos, por lo general, no se detectan en el suero o en las secreciones hasta más adelante durante la convalecencia; sin embargo, los anticuerpos locales parecen ser los responsables de la eliminación del virus de las secreciones, además de las células T que reducen la infección.

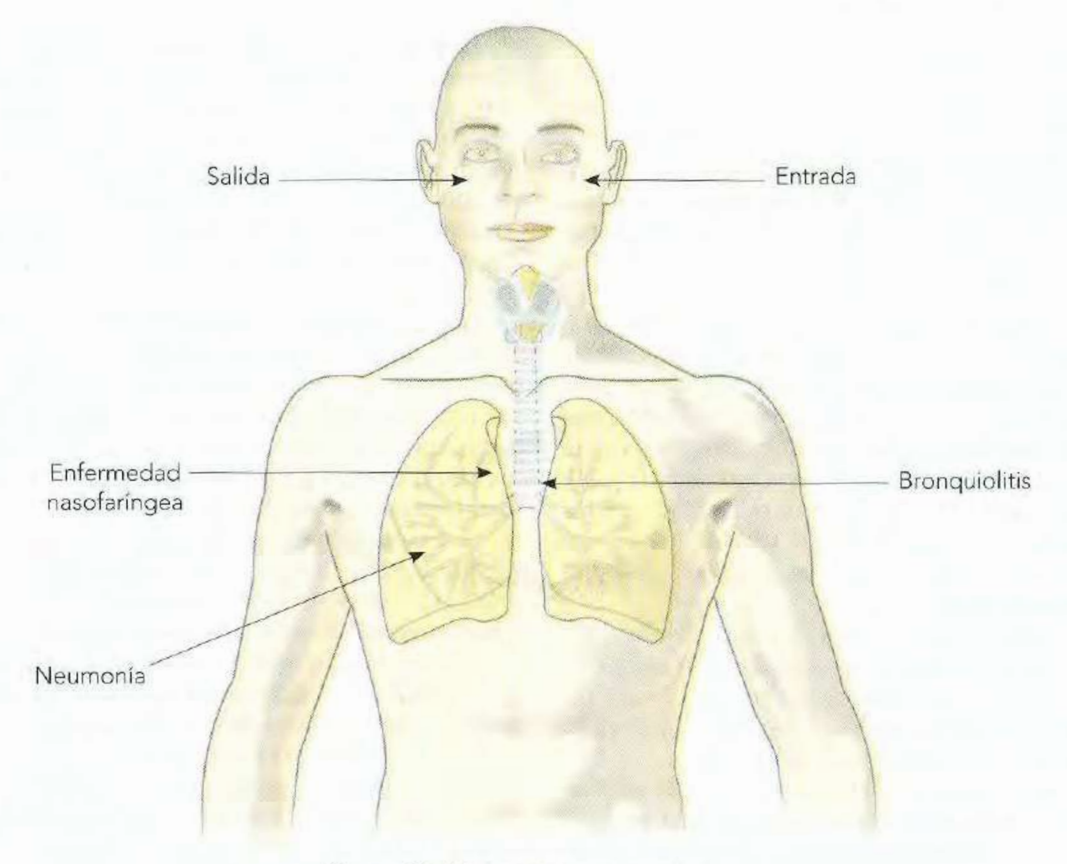


Figura 15.16. Patogénesis de la influenza.

La principal defensa inmunológica a la reinfección es el anticuerpo IgG, que predomina en las secreciones respiratorias. La IgG en estas secreciones se deriva del suero, que representa la estrecha correlación entre los anticuerpos del suero y la resistencia a la gripe. El anticuerpo IgA, que está presente en las secreciones del tracto respiratorio superior, es menos efectivo que el IgG, pero también contribuye a la inmunidad.

Únicamente los anticuerpos dirigidos contra la *hemaglutinina* son capaces de prevenir una infección, aunque por otra parte los anticuerpos dirigidos contra la *neuraminidasa* también reducen el número de unidades infecciosas (o sea, la intensidad de la enfermedad), posiblemente al impedir la acción de esta enzima.

En el caso del anticuerpo dirigido contra la *nucleoproteína*, no se sabe que tenga efecto en la infectividad viral, o sobre el progreso de la enfermedad. La inmunidad a la cepa del virus permanece por varios años, pero los casos recurrentes se deben fundamentalmente a cepas antigénicas diferentes.

Variaciones estacionales

La gripe alcanza su máxima prevalencia en invierno y debido a que los hemisferios Norte y Sur tienen diferentes estaciones en el año, se presentan dos diversos brotes anuales de gripe. Esta es la razón por la cual la OMS hace las recomendaciones para formular dos distintas vacunas cada año: una para el Norte y otra para el Sur.

Una hipótesis alternativa para explicar la estacionalidad de las infecciones por la gripe es la de un cambio en los niveles de la vitamina D que afecta la inmunidad al virus. Esta idea fue propuesta por Robert Edgard Hope-Simpson en 1965, quien propuso que la causa de las epidemias de la gripe durante el invierno se pueden relacionar con las fluctuaciones estacionales de la vitamina D, que se produce en la piel bajo la influencia de la radiación solar ultravioleta.

Esto podría explicar por qué la gripe ocurre sobre todo en el invierno y durante la estación de lluvias en el trópico, cuando la gente permanece en el interior de sus habitaciones, lejos del Sol y cuando los niveles de la vitamina D disminuyen.

Aproximadamente tres veces cada 100 años se presenta una pandemia, la cual infecta a un gran número de individuos a nivel mundial y puede matar a millones. Si una cepa parecida en virulencia a la cepa de 1918 surgiese ahora, podría matar entre 50 a 80 millones de personas.

Las epidemias de influenza, en ciertas comunidades, se presentan cada año y generalmente pueden durar de tres a seis semanas, aunque el virus puede estar presente por un periodo variable antes y después de la epidemia.

Los virus de los tipos A y B (y probablemente el C) causan la enfermedad cada invierno y casi siempre por una sola variante, y aunque los factores que intervienen para ocasionar una epidemia aún no están bien establecidos, uno de los más importantes es el de una población susceptible a las cepas circulantes.

Las epidemias por influenza son de dos tipos:

- Epidemias anuales, causadas por virus tanto del tipo A como del tipo B.
- Pandemias de influenza severas, causadas siempre por el virus del tipo A.

Existen dos diferentes mecanismos de cambio antigénico, que son los responsables de la producción de cepas que causan estos dos tipos de epidemia:

Desplazamiento antigénico (*antigenic shift*). Consiste en un cambio importante en uno o ambos antígenos de la superficie del virus, y origina un nuevo antígeno sin ninguna relación serológica con el antígeno de las cepas que prevalecían en ese momento. Los cambios de esta magnitud se presentan solamente en los virus del tipo A, que producen las cepas responsables de la influenza pandémica (fig. 15.17).

Deriva antigénica (*antigenic drift*). Se refiere a los cambios antigénicos menores y repetidos, los cuales generan cepas que retienen un cierto grado de relación serológica con la cepa prevaleciente, esto ocurre tanto con la cepa del virus de la influenza tipo A como B y son las responsables de las epidemias anuales (fig. 15.18).

Es decir, que la deriva antigénica representa la selección natural de las variantes bajo la presión de la inmunidad de la población y, por el contrario, los antígenos completamente nuevos aparecen durante el desplazamiento antigénico y se adquieren por rearreglo de genes. El donador de los nuevos antígenos probablemente es un virus de la influenza animal.

Desafortunadamente, en algunas partes del mundo, los humanos viven en estrecha proximidad tanto con cerdos como con aves, de tal modo que las cepas humanas y de aves pueden realmente infectar a un cerdo, resultando en un virus único.

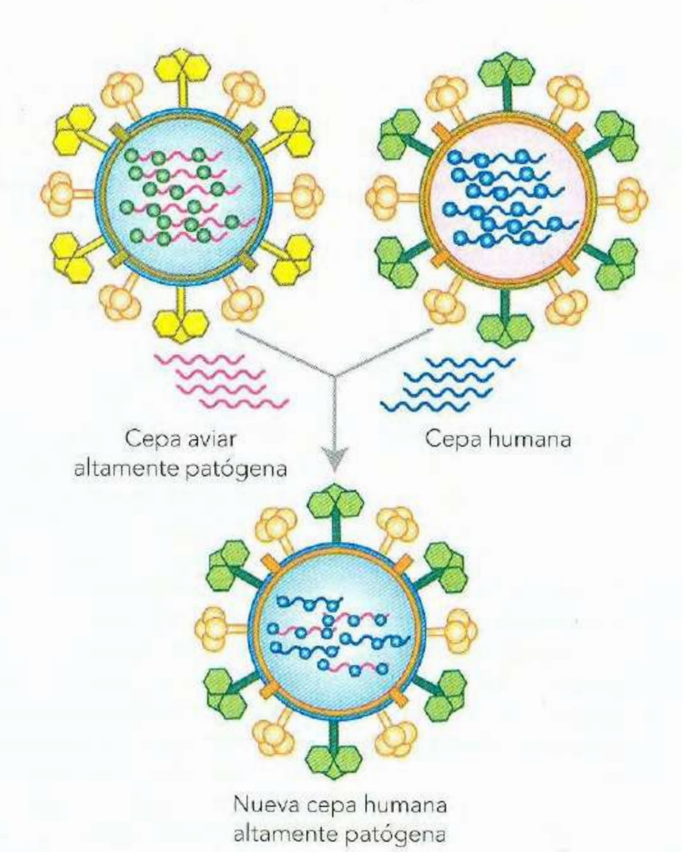


Figura 15.17. Desplazamiento antigénico (*shift*), o reacomodo, que resulta en una nueva cepa altamente patógena de la influenza humana.

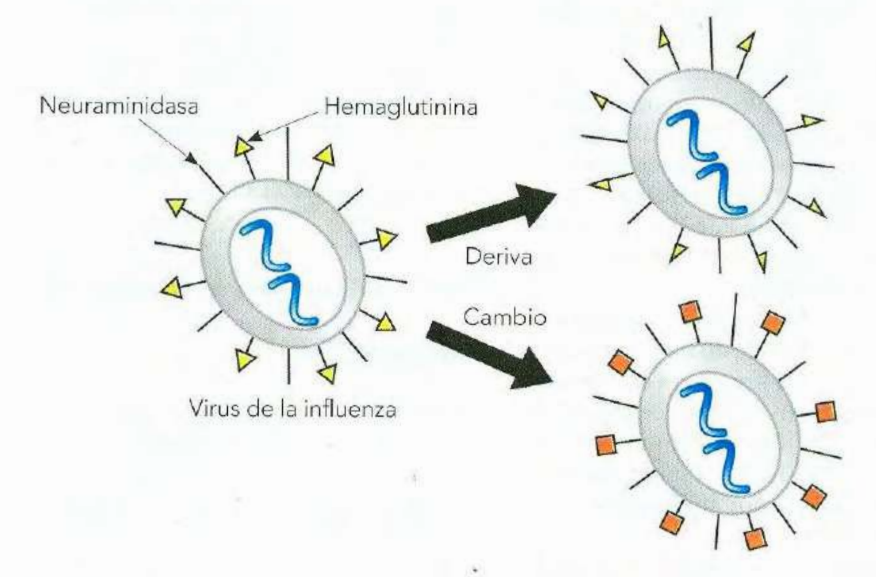


Figura 15.18. La deriva antigénica (*drift*) crea virus de la influenza con antígenos ligeramente modificados, mientras que el desplazamiento antigénico (*shift*) genera virus con antígenos totalmente nuevos.

Diagnóstico

Un diagnóstico inmediato se basa en los síntomas clínicos antes descritos, pero un diagnóstico específico y preciso de la influenza se logra solamente detectando ya sea el virus o un aumento importante en el título de anticuerpos entre la fase aguda y convaleciente del enfermo.

Para ello se realizan pruebas de antígenos virales obtenidos de células a partir de la nasofaringe, ya sea por inmunofluorescencia o por inmunoensayo enzimático (ELISA). Los virus de la influenza generalmente se aíslan de las secreciones respiratorias en medios de cultivo o en embriones de pollo.

Si las pruebas en cultivo resultan positivas, entonces se emplean antisueros específicos para identificar el virus.

Para el caso del método de cultivo en embrión de pollo se prueba el líquido amniótico o de la cavidad alantoidea del embrión, para demostrar la presencia de la nueva hemaglutinina viral formada; si el virus aparece positivo en los líquidos, se le identifica por pruebas de inhibición de hemaglutinación con antisueros específicos.

Prevención con vacunas

El primer paso importante hacia la prevención de la influenza se logró con el desarrollo en 1944 de una vacuna para la influenza de virus inactivados por Thomas Francis, Jr. Esto fue posible gracias al trabajo anterior del investigador australiano Frank Macfarlane Burnet, quien había demostrado que el virus perdía su virulencia cuando era cultivado en huevos de gallina fertilizados. La aplicación de esta observación le permitió a T. Francis y su grupo de investigadores de la Universidad de Michigan desarrollar la primera vacuna contra la influenza, con el apoyo de la Armada de EUA.

Las vacunas con virus inactivos de la influenza han sido empleadas por más de 40 años para prevenir esta enfermedad. Para preparar esta vacuna los virus se hacen crecer en embriones de pollo, después se inactivan con formol y finalmente se purifican lo suficiente y se ajusta la dosis que permita provocar una respuesta por anticuerpos en la mayoría de los individuos.

Una determinada vacuna contiene las cepas de los virus tipos A y B que se hayan juzgado ser los más probables de producir una epidemia durante el siguiente invierno. La vacuna se administra parenteralmente en el otoño, y se requieren una o dos dosis, dependiendo de la experiencia inmune de la población con antígenos parecidos. Puede haber pequeñas reacciones locales y sistémicas a la vacuna en el primer o segundo días después de la vacunación.

Durante la inmunización a nivel nacional de la fiebre porcina de 1976 en Estados Unidos se aumentó el riesgo de desarrollar el síndrome de Guillain-Barré[3] con la vacunación simultánea, sin embargo, esta correlación nunca fue establecida.

Una vacuna de virus inactivo se desarrolla cada año contra las cepas más probables que puedan causar una enfermedad por influenza en el siguiente invierno. Estas vacunas contra la influenza llevan anticuerpos que marcan regiones hipervariables en la superficie principal del antígeno de HA e interfieren en la unión de esa cepa específica con las células del huésped.

Sin embargo, como se desarrollan nuevos subtipos de la influenza A en forma imprevista e impredecible, los científicos son incapaces de preparar vacunas que sean efectivas. Por tanto, el surgimiento de un nuevo subtipo de virus puede causar una pandemia global en un tiempo muy corto.

La efectividad de estas vacunas es variable, debido al elevado índice de mutación de los virus, de tal modo que una vacuna contra la influenza generalmente confiere protección por no más de unos pocos años. Además, es posible que un individuo, aún después de estar vacunado, se enferme de influenza, ya que la vacuna toma alrededor de dos semanas para ser efectiva.

Aunque es poco probable, existe el riesgo de sufrir peligrosos efectos colaterales por reacciones alérgicas severas, ya sea debido al material viral o a los residuos de los huevos de ave que se emplearon para cultivar el virus.

Nuevos anticuerpos para preparar vacunas

Anticuerpo CR6261

Por medio de tecnologías complejas un grupo de investigación de Scripps Research Institute en La Jolla, California, y de la compañía biofarmacéutica Dutch Company, Crucell Holland BV, conducido por Ian A. Wilson, descubrió un potente anti-

[3] El síndrome de Guillain-Barré (GBS) es una polineuropatía desmielinizante (AIDP) inflamatoria aguda; una alteración autoinmune que afecta el sistema nervioso periférico, generalmente provocado por un proceso infeccioso agudo.

cuerpo denominado CR6261, durante un estudio sistemático en individuos sanos, a quienes se les había aplicado previamente la vacuna común de la gripe estacional.

Este grupo de investigadores lo que buscaba era un tipo de anticuerpos contra la influenza que tuviesen un amplio espectro de acción. Para ello extrajeron leucocitos de un voluntario sano, y fabricaron una "biblioteca" de anticuerpos que interactuase con virus, como el H5N1 de la influenza aviar.

Con la ayuda de un laboratorio de cristalización robótica los investigadores de Scripps lograron rápidamente determinar la estructura tridimensional detallada de este anticuerpo, unido ya sea al virus H1 que causó la influenza pandémica de 1918, así como con el virus H5 con potencial pandémico (fig. 15.19).

Los anticuerpos con capacidad neutralizante más amplia, como el anticuerpo descrito (CR6261), abren la posibilidad de diseñar terapias más generales, ya que la comprensión a nivel molecular del epítope de unión permitirá diseñar vacunas y drogas más efectivas. Afortunadamente, varios anticuerpos parecidos al CR6261 ya han sido localizados también en otros donadores.

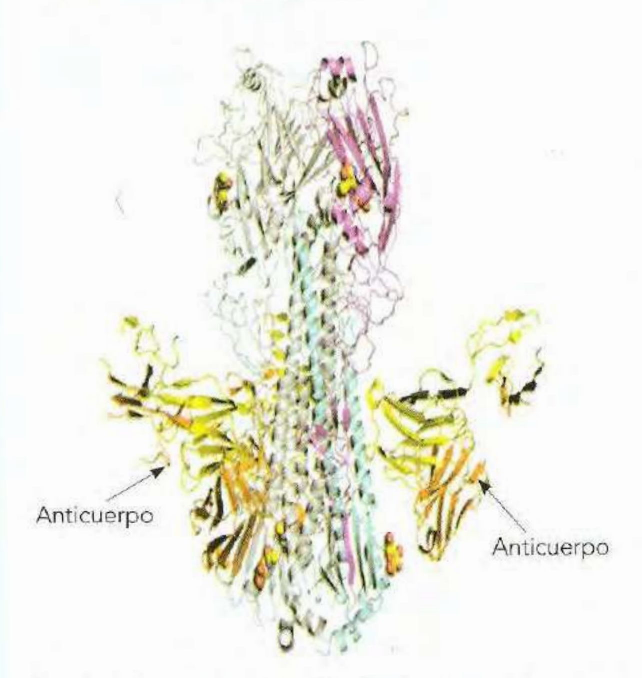


Figura 15.19. Estructura del anticuerpo humano neutralizante CR6261 (aparece en ambos lados de la figura) formando un complejo con el antígeno viral SC1918/H1 (virus de la influenza South Carolina). (FUENTE: D. C. Ekiert y cols., "Crystal structure of broadly neutralizing antibody CR6261 in complex with antigen SC1918/H1", *Science*, 2009.)

Anticuerpo neutralizante F10

Otro esfuerzo reciente para buscar un anticuerpo que bloquee al grupo de virus de la influenza se debe a W. A. Marasco y cols., del Departamento de Inmunología del Cáncer y Sida, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, EUA, que lograron establecer las bases funcionales y estructurales para neutralizar los virus de la influenza mediante el uso de anticuerpos neutralizantes (nAbs), los cuales fueron efectivos contra los virus de la influenza, incluyendo el H5N1 de la influenza aviar y el H1N1 de la influenza española (fig. 15.20).

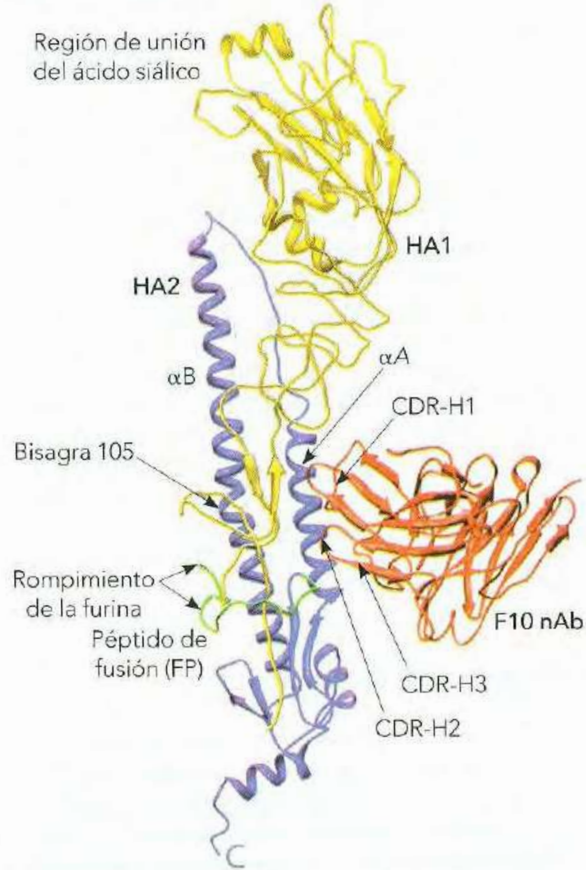


Figura 15.20. Estructura de la hemaglutinina H5 formando un complejo con el anticuerpo neutralizante F10. Sus componentes son el monómero HA1(en color amarillo), el HA2 (en color azul cobalto), la hélice αA y αβ de HA2, el péptido de fusión (FP (en verde) y el anticuerpo (en color rojo). (Cortesía de William Hwang.) (Tomado de J. Sui, W. C. Hwang, S. Perez, G. y cols., "Structural and functional bases for broad-spectrum neutralization of avian and human influenza A viruses", *Nature Structural & Molecular Biology*, **16:**265-273, 2009.)

Los datos sugieren que esta inmunoterapia, basada en anticuerpos neutralizantes (nAb), es una terapia prometedora para la protección de amplio espectro contra los virus estacionales y pandémicos.

Tratamiento con drogas antivirales

Debido a que la influenza es causada por un virus, los antibióticos no tienen efecto; solamente se prescriben cuando se presentan infecciones bacterianas secundarias, como la neumonía.

Las dos clases de drogas antivirales empleadas contra la influenza son los inhibidores de la enzima neuraminidasa y los inhibidores del canal iónico, la proteína M2, derivados de la amantadina. Se prefieren los inhibidores de la neuraminidasa por ser menos tóxicos y más efectivos. Los inhibidores de M2 se recomiendan solamente durante las épocas de influenza cuando alcanzan niveles elevados de resistencia.

El oseltamivir es un inhibidor de la neuraminidasa que bloquea la actividad de esta enzima y previene que las nuevas partículas formadas se liberen de las células infectadas.

A las personas con influenza y se les recomienda un descanso total, tomar muchos líquidos y evitar ingerir alcohol y fumar tabaco; de ser necesario puede medicarse el paracetamol (acetaminofén) para aliviar la fiebre y el dolor muscular.

Los niños y los jóvenes con síntomas de la influenza (con fiebre) deben evitar tomar aspirina (especialmente con influenza tipo B), ya que de hacerlo, les puede causar el síndrome de Reye, que es una enfermedad del hígado potencialmente fatal.

Inhibidores de la neuraminidasa

Las drogas antivirales como el oseltamivir (nombre comercial Tamiflu) y el zanamivir (nombre comercial Relenza) son inhibidores de la enzima neuraminidasa, y fueron diseñadas para impedir la difusión del virus en el cuerpo. Estas drogas son efectivas contra la influenza A y B.

Las diferentes cepas de los virus de la influenza tienen distintos grados de resistencia contra estos antivirales, y es imposible predecir qué grado de resistencia tendrá una futura cepa pandémica.

La estructura química de dos inhibidores de la enzima neuraminidasa, el zanamivir (Relenza) y el oseltamivir (Tamiflu) se muestran en las figuras 15.21 y 15.22.

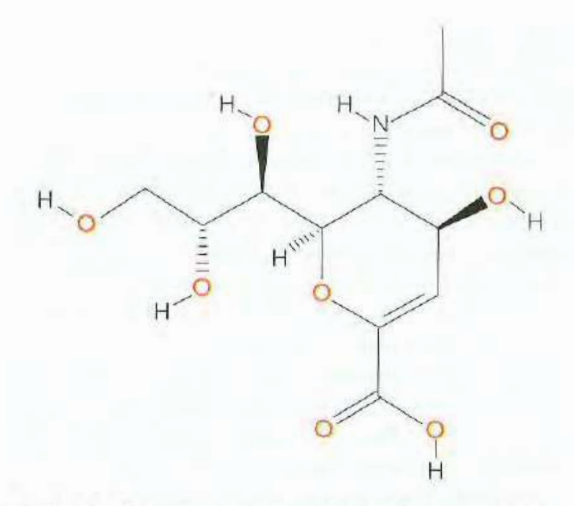


Figura 15.21. Estructura del inhibidor de la neuraminidasa, conocido como zanamivir.

El oseltamivir fue el primer inhibidor comercial de la neuraminidasa de uso oral. Es una prodroga, la cual es hidrolizada en el hígado y convertida en un metabolito activo, el oseltamivir (GS4071) libre de carboxilato. Fue desarrollado por US-based Gilead Sciences y actualmente comercializado por Hoffmann-La Roche (Roche) bajo el nombre patentado de Tamiflu.

Figura 15.22. Estructura del antiviral oseltamivir (Tamiflu), un acetámido ciclohexeno, homólogo estructural del ácido siálico. Los cuatro átomos de oxígeno aparecen en color rojo.

Inhibidores del canal iónico viral M2

Las drogas antivirales, los adamantanos[4] como la amantadina y rimantadina, fueron diseñadas para bloquear el canal iónico viral (proteína M2) y prevenir que el virus infecte las células (fig. 15.23).

Estas drogas algunas veces son efectivas contra la influenza A, si se administran al comienzo de la infección, pero son inefectivas contra la influenza B (fig. 15.24).



Figura 15.23. Modelo propuesto para el área transmembranal de la proteína M2 (canal iónico). Obsérvense los residuos de los aminoácidos (en color amarillo y rojo), que se orientan hacia el poro conductor acuoso (Shuck y cols., 2000).

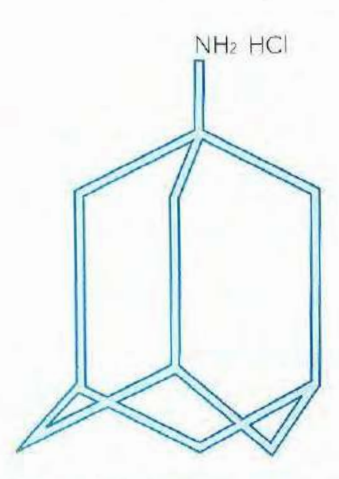


Figura 15.24. Estructura química de la amantadina, un inhibidor específico de la proteína M2 y de la replicación viral. La amantadina es una droga antiviral que inhibe la replicación del virus de la influenza A, pero no al de la influenza B.

[4] El término adamantanos deriva del griego *adamantins*, que se refiere al acero o diamante.

Uso clínico

El oseltamivir se recomienda para el tratamiento y prevención de las infecciones debidas a los virus de la influenza A y B en individuos desde un año de edad.

Es importante llevar a cabo un tratamiento lo antes posible, ya que la inhibición de la neuraminidasa (NA) es más efectiva dentro de las primeras 48 h. Si el virus ya se ha replicado e infectado a un gran número de células, entonces la acción del medicamento se verá sustancialmente reducida.

Efectos adversos

Por algún tiempo existió la preocupación de que el empleo del oseltamivir pudiese causar efectos colaterales de tipo psicológico o neuropsiquiátrico tanto en niños como en adultos.

Sin embargo, en 2006 el investigador en pediatría Shumpei Yokota, de la Universidad de Yokohama, publicó sus resultados con alrededor de 2800 niños tratados con el antiviral oseltamivir y no encontró diferencia en la conducta de los que tomaron el tratamiento con aquellos que sirvieron de control. Se llegó a la conclusión de que la influenza puede ser, por sí misma, la causa de esos problemas psicológicos.

Finalmente, la Food and Drug Administration (FDA) emitió el comunicado de que no había suficientes pruebas para establecer una relación causal entre el uso del oseltamivir y las alteraciones en los niños.

Resistencia a los antivirales

La resistencia a los antivirales como el oseltamivir ya se había previsto, pero es menos frecuente que en los casos de la amantadina o rimantadina. Esta resistencia se debe a mutaciones por sustitución de un solo aminoácido en la enzima neuraminidasa; sin embargo, la secuencia genética para la enzima está altamente conservada en todas las cepas de virus y esto significa que existen relativamente pocas variaciones.

Aún más, en 2007 se detectaron cepas de virus de la influenza B con neuraminidasa resistente en individuos que no habían sido tratados con estas drogas y la prevalencia fue de 1.7 %.

Un año después, en 2008, la OMS anunció que los resultados a partir de experimentos con muestras del virus de la influenza subtipo A H1N1 de Canadá mostraron que 10 % de las muestras eran resistentes al oseltamivir.

Finalmente, la OMS declaró que el Tamiflu no ha sido "totalmente exitoso en la población", porque la droga se administró muy tarde en los distintos países de Asia.

Para el caso de la cepa del virus de la influenza aviar H5N1, la dosis recomendada suprime en forma incompleta la replicación viral cuando menos en algunos pacientes, aumentando el riesgo de una resistencia viral; por tanto, se recomienda usar dosis más elevadas y por un periodo de terapia prolongado en pacientes con el virus H5N1.

Producción de oseltamivir a partir del ácido shikímico

El principal "cuello de botella" para producir el oseltamivir es la disponibilidad del ácido shikímico, que no se puede sintetizar económicamente y sólo es aislado en forma efectiva a partir del anís estrella de China, que se usa como especia en la cocina, además de su uso como hierba en la medicina tradicional de dicho país.

El ácido shikímico es un intermediario bioquímico importante en algunos vegetales y microorganismos. Su nombre se origina de la flor japonesa shikimi, de la cual fue aislado originalmente. Es un precursor de lo siguiente:

- Aminoácidos aromáticos como la fenilalanina y la tirosina.
- Del indol, derivados del indol y aminoácidos aromáticos como el triptófano.
- Varios alcaloides y otros metabolitos aromáticos.
- Taninos, flavonoides y lignina.

A pesar de que los organismos autótrofos producen el ácido shikímico, su aislamiento a partir de estas plantas da bajos rendimientos. El otro problema grave es que para su producción existe una gran escasez de anís estrella, lo que ocasiona una limitación del Tamiflu a nivel mundial. El ácido shikímico se extrae a partir de las semillas del anís estrella que se cultiva en cuatro provincias de China y también en Vietnam.

Otras alternativas para su producción consiste en la fermentación con bacterias genéticamente modificadas o a partir de otras fuentes como árboles de goma y ginkgo. Una recurso adicional es el árbol de Cinchona, que produce el ácido quínico, que sirve de base material para la producción del antiviral.

El nombre de Cinchona se debe a Carolus Carl Linnaeus, quien llamó así a este árbol en 1742 en honor de la Condesa de Chinchon, la esposa del virrey de Perú, quien en 1638 conoció por medio de los nativos las propiedades medicinales de la corteza del árbol (fig. 15.25).

Figura 15.25. Estructura del ácido shikímico, uno de los alcaloides del árbol de Cinchona.

Prevención

Para tener una buena salud personal se requieren hábitos de higiene, como lavarse las manos, evitar escupir en cualquier sitio y cubrirse nariz y boca al estornudar o al toser; estos hábitos son razonablemente eficaces para reducir la trasmisión de la gripe. En particular, el lavado de las manos con agua y jabón o con alcohol es muy eficaz en la inactivación de los virus de la gripe. Estas simples precauciones de higiene personal se recomiendan como la principal forma de reducir las infecciones durante las pandemias.

El uso de máscaras "tapaboca" también ayuda a prevenir la trasmisión, sobre todo cuando se atiende a los enfermos.

Las personas que contraen la gripe son un foco de infección entre el segundo y tercer días, y pueden continuar así hasta por unos 10 días. Cuando un pequeño número de personas están enfermas, el aislamiento puede reducir el riesgo de la trasmisión, y dado que la gripe se propaga a través de los aerosoles o por el contacto con las superfi-

cies contaminadas, la desinfección puede ayudar a prevenirla.

El alcohol es un desinfectante eficaz contra el virus, además de los compuestos de amonio cuaternario, con el fin de que el efecto desinfectante dure más tiempo. En los hospitales, los compuestos de amonio cuaternario y la utilización de agentes como el hipoclorito de sodio (lejía) deben emplearse para desinfectar las habitaciones o equipos que hayan sido ocupados por pacientes con síntomas de gripe.

Durante la pasada pandemia, cerrar las escuelas, iglesias y teatros disminuyó la diseminación del virus, pero no tuvo un gran efecto sobre el índice de casos fatales. O sea que aún es incierto si el reducir las reuniones masivas disminuye la trasmisión de la influenza, puesto que las personas se mueven de un área a otra y es difícil impedir esto sin causar una reacción de molestia en la mayoría de la población.

Investigación

La investigación de la influenza incluye lo siguiente:

- Estudios de virología molecular.
- Cómo el virus produce la enfermedad (patogénesis).
- Respuesta inmune del huésped.
- Genómica viral.
- Cómo se difunde el virus (epidemiología).

Estos estudios contribuyen a contrarrestar el desarrollo de la influenza; por ejemplo: el comprender la respuesta inmune ayuda al desarrollo de una vacuna y una idea detallada sobre cómo la influenza invade las células y permite el desarrollo de drogas antivirales.

Un programa básico importante de investigación es el *Proyecto de secuenciación del Genoma del Virus de la Influenza*, el cual permitirá crear un banco de datos que aclaren los factores que intervienen para que una cepa sea más letal que otra, o qué genes afectan la inmunogenicidad y cómo evoluciona el virus.

La secuenciación del genoma de la influenza y la tecnología del ADN recombinante también acelerarían la generación de nuevas vacunas, al permitir el uso de antígenos certeros para desarrollar las vacunas más adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA

Aledort, J. E., Lurie, N., Wasserman, J. y Bozzette, S. A., "Non-pharmaceutical public health interventions for pandemic influenza: an evaluation of the evidence base", *B. M. C. Public Health*, **7**:208, 2007.

Angelo, S. J., Marshall, P. S., Chrissoheris, M. P. y Chaves, A. M., "Clinical characteristics associated with poor outcome in patients acutely infected with Influenza A", *Conn, Med.*, **68(4)**:199-205, 2004.

Atkinson, M. P. y Wein, L. M., "Quantifying the routes of transmission for pandemic influenza", *Bull. Math. Biol.*, **70(3)**:820-867, 2008.

Bano, S., Naeem, K. y Malik, S., "Evaluation of pathogenic potential of avian influenza virus serotype H9N2 in chickens", *Avian. Dis.*, **47(3)**:817-822, 2003.

Bardiya, N. y Bae, J., "Influenza vaccines: recent advances in production technologies", *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **67(3)**:299-305, 2005.

Bean, B., Moore, B. M., Sterner, B. y cols., "Survival of influenza viruses on environmental surfaces", *J. Infect. Dis.*, **146(1)**:47-51, 1982.

Bridges, C. B., Kuehnert, M. J. y Hall, C. B., "Transmission of influenza: implications for control in health care settings", *Clin. Infect. Dis.*, **37(8)**:1094-1101, 2003.

Call, S., Vollenweider, M., Hornung, C. y cols., "Does this patient have influenza?", *JAMA*, **293(8)**:987-997, 2005.

Cannell, J., Vieth, R., Umhau, J. y cols., "Epidemic influenza and vitamin D", *Epidemiol. Infect.*, **134(6)**:1129-1140, 2006.

Cole, E. y Cook, C., "Characterization of infectious aerosols in health care facilities: an aid to effective engineering controls and preventive strategies", *Am. J. Infect. Control.*, **26(4)**:453-464, 1998.

Collins, P. J., Haire, L. F., Lin, Y. P. y cols., "Crystal structures of oseltamivir-resistant influenza virus neuraminidase mutants", *Nature*, **453**:1258, 2008.

De Jong, M. D., Thanh, T. T., Khanh, T. H. y cols., "Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection", *N. Engl. J. Med.*, **353(25)**:2667-2672, 2005.

Dushoff, J., Plotkin, J. B., Levin, S. A. y Earn, D. J., "Dynamical resonance can account for seasonality of influenza epidemics", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **101(48)**:16915-16916, 2004.

Elbers, A., Koch, G. y Bouma, A., "Performance of clinical signs in poultry for the detection of outbreaks during the avian influenza A (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003", *Avian. Pathol.*, **34(3)**:181-187, 2005.

Ghedin, E., Sengamalay, N., Shumway, M., Zaborsky, J. y cols., "Large-scale sequencing of human influenza reveals the dynamic nature of viral genome evolution", *Nature*, **437(7062)**:1162-1166, 2005.

Gorman, O., Bean, W., Kawaoka, Y. y Webster, R., "Evolution of the nucleoprotein gene of influenza A virus", *J. Virol.*, **64(4)**:1487-1497, 1990.

Grayson, M. L., Melvani, S., Druce, J. y cols., "Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers", *Clin. Infect. Dis.*, **48(3)**:285-291, 2009.

H. Shuji, S. Norio, I. Mutsumi y cols., "Emergence of Influenza B Viruses With Reduced Sensitivity to Neuraminidase Inhibitors", *JAMA*, **297**:1435-1442, 2007.

Hayden, F. G., "Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients", *Am. J. Med.*, **102(3A)**:55-60,1997.

Hinshaw, V., Bean, W., Webster, R. y cols., "Are seals frequently infected with avian influenza viruses?", *J. Virol.*, **51(3)**:863-865, 1984.

Hota, B., "Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection?", *Clin. Infect. Dis.*, **39(8)**:1182-1189, 2004.

Jacobs, B. C., Rothbarth, P. H., Van der Meché, F. G. y cols., "The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study", *Neurology*, **51(4)**:1110-1115, 1998.

Kash, J., Goodman, A., Korth, M. y Katze, M., "Hijacking of the host-cell response and translational control during influenza virus infection", *Virus., Res.*, **119(1)**:111-120, 2006.

Katagiri, S., Ohizumi, A. y Homma, M., "An outbreak of type C influenza in a children's home", *J. Infect. Dis.*, **148(1)**: 51-56, 1983.

Kerr, A. A., McQuillin, J., Downham, M. A. y Gardner, P. S., "Gastric flu influenza B causing abdominal symptoms in children", *Lancet*, **1(7902)**:291-295, 1975.

Kiso, M., Mitamura, K., Sakai-Tagawa, Y. y cols., "Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study", *Lancet*, **364(9436)**:759-765, 2004.

Kobasa, D., Jones, S. M., Shinya, K. y cols., "Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus", *Nature*, **445(7125)**:319-323, 2007.

Li, K. S., Guan, Y., Wang, J. y cols., "The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready?", *Workshop Summary The National Academies Press*, "Today's Pandemic Threat: Genesis of a Highly Pathogenic and Potentially Pandemic H5N1 Influenza Virus in Eastern Asia", págs. 116-130, 2005.

MacIntyre, C. R., Cauchemez, S., Dwyer, D. E. y cols., "Face mask use and control of respiratory virus transmission in households", *Emerging Infect. Dis.*, **15(2)**:233-241, 2009.

Matsuzaki, Y., Katsushima, N., Nagai, Y. y cols., "Clinical features of influenza C virus infection in children", *J. Infect. Dis.*, **193(9)**:1229-1235, 2006.

Matsuzaki, Y., Sugawara, K., Mizuta, K. y cols., "Antigenic and genetic characterization of influenza C viruses which caused two outbreaks in Yamagata City, Japan, in 1996 and 1998", *J. Clin. Microbiol.*, **40(2)**:422-429, 2002.

McDonnell, G. y Russell, A., "Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance", *Clin. Microbiol. Rev.*, **12(1)**:147-179, 1999.

Monto, A., Gravenstein, S., Elliott, M., Colopy, M. y Schweinle, J., "Clinical signs and symptoms predicting influenza infection", *Arch. Intern. Med.*, **160(21)**:3243-3247, 2000.

Myers, K. P., Olsen, C. W. y Gray, G. C., "Cases of swine influenza in humans: a review of the literature", *Clin. Infect. Dis.*, **44(8)**:1084-1088, 2007.

Nobusawa, E. y Sato, K., "Comparison of the mutation rates of human influenza A and B viruses", *J. Virol.*, **80(7)**:3675-3678, 2006.

Patterson, K. D. y Pyle, G. F., "The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic", *Bull Hist Med.*, **65(1)**:4-21, 1991.

Pinto, L. H. y Lamb, R. A., "The M2 proton channels of influenza A and B viruses", *J. Biol. Chem.*, **281(14)**:8997-9000, 2006.

Potter, C. W. "A History of Influenza", *Journal of Applied Microbiology*, **91(4)**:572-579, 2001.

Recker, M., Pybus, O. G., Nee, S. y Gupta, S., "The generation of influenza outbreaks by a network of host immune responses against a limited set of antigenic types", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **104(18)**:7711-7716, 2007.

Salomon, R. y Webster, R. G. "The influenza virus enigma", *Cell*, **136(3)**:402-410, 2009.

Schmitz, N., Kurrer, M., Bachmann, M. y Kopf, M., "Interleukin-1 is responsible for acute lung immunopathology but increases survival of respiratory influenza virus infection", *J. Virol.*, **79(10)**:6441-6448, 2005.

Shek, L. P. y Lee, B. W., "Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics", *Paediatr. Res. Rev.*, **4(2)**:105-111, 2003.

Smith, K. y Roberts, M.,"Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza", *Am. J. Med.*, **113(4)**:300-307, 2002.

Suzuki, Y., "Sialobiology of influenza: molecular mechanism of host range variation of influenza viruses", *Biol. Pharm. Bull.*, **28(3)**:399-408, 2005.

Swayne, D. y Suarez, D., "Highly pathogenic avian influenza", *Rev. Sci. Tech.*, **19(2)**:463-482, 2000.

Wagner, R., Matrosovich, M. y Klenk, H., "Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections", *Rev. Med. Virol.*, **12(3)**:159-166, 2002.

Weber, T. P. y Stilianakis, N. I., "Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: a critical review", *J. Infect.*, **57(5)**:361-373, 2008.

Webster, Robert G., "H5N1 Influenza-Continuing Evolution and Spread", *N. Engl. J. Med.*, **355(21)**:2174-2177, 2006.

Wilson, J. y Von Itzstein, M., "Recent strategies in the search for new anti-influenza therapies", *Curr. Drug. Targets.*, **4(5)**:389-408, 2003.

Xu, X., Zhu, X., Dwek, R. A. y cols., "Structural characterization of the 1918 influenza virus H1N1 neuraminidase", *J. Virol.*, **82(21)**:10493-10501, 2008.



16

Paramyxovirus

VIRUS DE LA PARAINFLUENZA, DE LA PAROTIDITIS (PAPERAS), HENDRA, NIPAH, DEL SARAMPIÓN Y SINCICIAL RESPIRATORIO

Estos virus pertenecen a la familia *Paramyxoviridae*. Se trasmiten a través de las vías respiratorias y son altamente contagiosos.

Son la causa común de enfermedades respiratorias en los niños, y aproximadamente la mitad de los casos de bronquiolitis infantil, "croup"[1] y pulmonía son causados por el virus de la parainfluenza y el sincicial respiratorio. El virus de la parainfluenza también causa bronquitis, principalmente en los niños.

Aunque la parotiditis solía ser un problema importante en todo el mundo, su incidencia ha disminuido enormemente en los países desarrollados debido al éxito de las campañas de inmunización.

La parotiditis se reconoció ya en el siglo v a. C. por Hipócrates, quien describió la epidemia de una enfermedad que consiste en leve hinchazón cerca de los oídos y a veces dolorosa inflamación de uno o ambos testículos. En el siglo xviii, un médico asoció al sistema nervioso central con la infección por parotiditis.

Tanto el virus de la parainfluenza como el sincicial respiratorio (VSR) fueron aislados hasta hace poco tiempo. El virus de la parainfluenza humano fue reconocido entre 1956 y 1960 y el VSR fue aislado en 1956 de un chimpancé de laboratorio durante un brote de tipo resfriado. Poco después de este incidente, el VSR fue aislado de un niño con neumonía y de otro con croup, en Baltimore.

El virus Hendra (originalmente *Morbillivirus equino*) fue descubierto en septiembre de 1994, cuando causó la muerte de 14 caballos y de un entrenador, en Hendra, un suburbio de Brisbane en Queensland, Australia.

El virus Nipah se identificó en 1999, cuando causó un brote de enfermedades respiratorias y neurológicas en las granjas porcinas en la península de Malasia.

En la familia Paramyxoviridae se hallan ejemplos de virus responsables de un determinado tipo

[1] *Croup* (laringotraqueobronquitis) es un grupo de enfermedades respiratorias que afectan a los niños menores de seis años de edad. Se caracteriza por una tos como ladrido de perro, silbido y sonido obstructivo (estridor) en la región de la laringe.

de enfermedades en otras especies de animales, cuyos géneros representativos son los siguientes:

Avulavirus (especie de virus de la enfermedad de Newcastle en las aves); *Morbillivirus* (incluye especies como el Rinderpest, enfermedad del ganado bovino y el "moquillo" canino); *Rubulavirus* (que incluye al virus de la parainfluenza de los simios y al zoonótico Menangle); *Pneumovirus* (como el sincicial respiratorio de los bovinos), y el *Metapneumovirus* (especie de Pneumovirus aviar). En esta obra no vamos a ocuparnos en particular de estos virus.

Clasificación y taxonomía

La familia Paramyxoviridae se reclasificó en dos subfamilias por el ICTV.

Paramyxovirinae

- Virus de la *parainfluenza:* virus HPIV1, HPIV2, HPIV3, HPIV4a y 4b.
- Virus de la parotiditis (paperas).
- Henipavirus: virus Hendra y virus Nipah.
- Virus del sarampión.

Pneumovirinae

El siguiente sistema de clasificación del VSR se basa en las diferencias, en la organización del genoma, en la secuencia de la relación de las proteínas codificadas, en la actividad biológica de las proteínas y en las características morfológicas (cuadro 16.1).

Ciclo infectivo

El primer paso en el ciclo de infección implica la unión del virus a receptores de ácido siálico de la célula huésped, mediado por la proteína viral, una función de la glucoproteína HN.

A continuación, la proteína M cataliza la fusión de la envoltura viral y la membrana de la célula huésped, lo que resulta en la liberación del nucleocápside en el citoplasma de la célula huésped.

Para que se lleven a cabo la transcripción y la síntesis de proteínas se forma, en primer lugar, el ARNm con la ayuda de la ARN polimerasa dependiente de ARN. El genoma se replica por medio de la formación de un molde de ARN en sentido positivo de larga duración, que se transcribe a un ARN de sentido negativo.

Virus de la parainfluenza

El virus de la parainfluenza en humanos (HPIV) ocupa dentro de un grupo de cuatro virus de ARN un segundo lugar después del VSR como causa común de la enfermedad del tracto repiratorio inferior, en niños menores de edad. Al igual que los VSR, los virus de la parainfluenza (HPIV) pueden causar infecciones repetidas por toda la vida.

Los HPIV son virus de ARN de sentido negativo, de una sola banda, que poseen extensiones ("picos") de hemaglutinina-neuraminidasa en su superficie, que les sirve para fusionarse con las células del huésped (fig. 16.1).

Los viriones varían en tamaño y forma, y son inestables en el ambiente donde sobreviven sólo un par de horas. Pueden ser fácilmente inactivados con agua y jabón, por lo cual es importante lavarse las manos como una medida para evitar la propagación del HPIV.

Cuadro 16.1. Taxonomía Paramyxoviridae.

Género	*Miembros*	*Glucoproteínas*
Paramyxovirus	Virus humano de la parainfluenza, tipo 1 (VPIH 1) y tipo 3 (VPIH 3)	HN, F
Rubulavirus	Virus humano de la parainfluenza, tipo 2 (VPIH 2) y tipo 4 (VPIH 4) y virus de la parotiditis (paperas)	HN, F
Henipavirus	Virus Hendra y virus Nipah	
Morbillivirus	Sarampión (*measles*)	H, F
Pneumovirus	Virus sincicial respiratorio	G, F

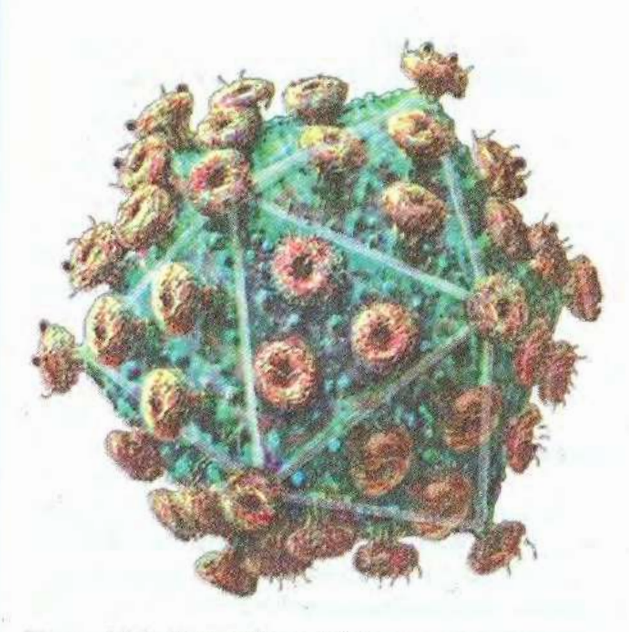


Figura 16.1. Micrografía electrónica de un Paramyxovirus.

INFECCIONES

Las infecciones usualmente se manifiestan como una enfermedad del tracto respiratorio superior (resfriado o dolor de garganta), pero también pueden causar graves enfermedades del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía, bronquitis y bronquiolitis), especialmente en los ancianos y pacientes con sistema inmunológico deficiente.

Hay cuatro tipos de serotipos de HPIV, cada uno con diferentes características clínicas y epidemiológicas. La característica más distintiva del HPIV-1 y HPIV-2 es que producen el croup (laringeotraqueobroquitis) principalmente en los niños, aunque el HPPIV-2 es menos frecuente. Ambos, HPIV-1 y HPIV-2, pueden causar otras enfermedades del tracto respiratorio superior e inferior. El HPIV-3 a menudo está asociado con la bronquiolitis y la neumonía, pero en el caso del HPIV-4 se detecta en pocas ocasiones.

El periodo de incubación del HPIV es generalmente de uno a siete días y se propaga mediante las secreciones respiratorias de personas infectadas o a partir de superficies u objetos contaminados. La infección puede producirse cuando el material infeccioso se pone en contacto con las membranas mucosas de los ojos, la boca o la nariz, y posiblemente a través de la inhalación de gotas generadas por un estornudo o la tos. El HPIV puede permanecer infeccioso en los aerosoles por más de una hora.

Los HPIV son ubícuotos e infectan a la mayoría de las personas durante la niñez. Las tasas más altas de enfermedades graves por HPIV se producen entre los niños pequeños.

Estudios serológicos han demostrado que entre 90 y 100 % de los niños menores de cinco y más años tienen anticuerpos contra el HPIV-3, y aproximadamente 75 % tiene anticuerpos contra el HPIV-1 y HPIV-2.

Los distintos serotipos de HPIV difieren en sus características clínicas y en la estacionalidad. El HPIV-1 causa brotes de croup cada dos años en el otoño y el HPIV-2 causa brotes anuales o bianuales.

En el caso del HPIV-3, su máxima actividad se produce cada año durante la primavera y a principios de los meses de verano, pero el virus puede detectarse durante todo el tiempo.

El diagnóstico del HPIV se puede confirmar de dos maneras:

a) Por su aislamiento e identificación en un cultivo celular, o detección directa en las secreciones respiratorias mediante inmunofluorescencia, inmunoanálisis enzimático y reacción de la polimerasa en cadena (PCR).
b) Por la demostración de un aumento significativo de anticuerpos IgG específicos, debidamente recolectados en una sola muestra de suero.

Actualmente no existe una vacuna totalmente efectiva para proteger contra la infección causada por cualquiera de los HPIV; sin embargo, se han desarrollado algunas contra las infecciones por HPIV-1 y HPIV-3.

Los anticuerpos maternos adquiridos pasivamente pueden desempeñar un papel en la protección de HPIV tipos 1 y 2 en los primeros meses de la vida del pequeño, lo cual destaca la importancia de la lactancia materna.

Una estricta atención a las prácticas de control de la infección disminuye y/o previene su propagación. El frecuente lavado de las manos y el evitar compartir tazas, vasos y utensilios de una persona infectada disminuye la propagación del virus a otras personas.

En un hospital, la diseminación del HPIV se puede impedir mediante estrictas precauciones de contacto, como el lavado de manos, así como el uso de batas y guantes de protección.

Virus de la parotiditis (paperas)

Se cree que el nombre de *mumps* (paperas) proviene del inglés antiguo *to mump*, que significa mueca, gesto o sonrisa. Esto se debe a la apariencia del paciente como consecuencia de la inflamación de la glándula parótida.

Clínicamente, la parotiditis se define como hinchazón aguda unilateral o bilateral de la glándula parótida, que dura más de dos días sin causa aparente. Las infecciones se limitan mayormente al hombre y menos en la mujer, pero se presentan en todo el mundo. Se propaga principalmente a través de la vía aérea. Cada uno de estos virus existe como un solo serotipo.

Las paperas son causadas por un Paramyxovirus, que es un virus de ARN (−) de simetría helicoidal no segmentado. El virus, en un paciente infectado, se puede encontrar en la mayoría de los líquidos del cuerpo, incluyendo el líquido cerebrospinal, la saliva, la orina y la sangre. Se pueden realizar cultivos celulares y en los huevos de ave.

El virus es relativamente grande, entre 150 a 300 nm, de forma esférica o pleomórfica. El ARN es en sentido negativo, no segmentado, de una sola banda (ss). El nucleocápside es filamentoso, tiene el ARN helicoidal fuertemente asociado a la nucleoproteína (NP) y también a la fosfoproteína (P) y a la proteína grande (L). La proteína de la matriz (M) se localiza dentro de la envoltura que es hidrofóbica.

La envoltura del virus consiste en una bicapa lipídica asociada a dos glucoproteínas específicas:

a) La hemaglutinina-neuraminidasa (HN), una proteína viral de unión, que además causa hemoadsorción y hemaglutinación.
b) La proteína para la fusión (F), la cual sobresale de la envoltura y promueve la fusión de la célula huésped con la membrana viral, lo cual es el paso inicial en la infección (fig. 16.2).

Patogénesis

La parotiditis es muy contagiosa y se encuentra en hombres y mujeres. Antes de 1967 la mayoría de los pacientes fueron menores de 10 años de edad, pero desde el advenimiento de la vacuna atenuada el resto de los casos ocurre en personas mayores.

El virus infecta la parte superior-inferior de las vías respiratorias y luego se propaga a los tejidos linfoides, lo que a su vez conduce a la viremia. El virus se propaga, por tanto, a una variedad de lugares, como las glándulas salivales y demás sitios del cuerpo (incluyendo las meninges).

El tiempo promedio para la plena manifestación de la enfermedad es de dos a tres semanas, pero puede haber fiebre, anorexia, malestar y mialgia durante la fase prodrómica.

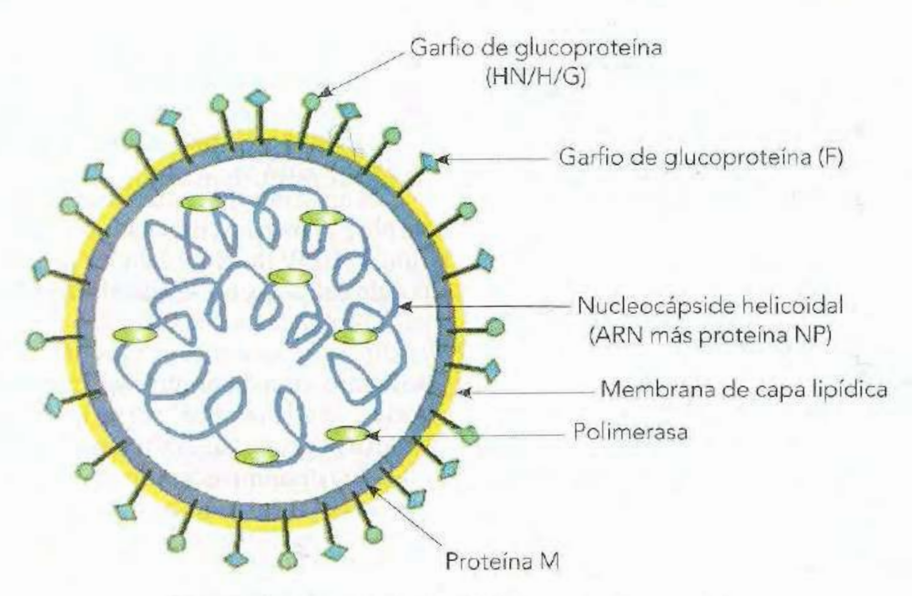


Figura 16.2. Estructura simplificada de un Paramyxovirus.

Muchas infecciones por parotiditis (hasta en 20 %) resultan asintomáticas y en alrededor de la mitad se manifiestan síntomas respiratorios primarios.

Los síntomas incluyen lo siguiente:

Fiebre.

Parotiditis. El dolor y la hinchazón que persisten durante siete a 10 días, son las características más comunes de la parotiditis y se observan en alrededor de 40 % de los pacientes. Puede ser unilateral o bilateral, dependiendo de las glándulas salivales que se hallen afectadas por el virus.

Meningitis. La meningitis aséptica es normalmente leve y en aproximadamente la mitad de los pacientes es asintomática. La meningitis relacionada con las paperas es más severa en adultos y en casos muy raros puede resultar en encefalitis.

Sordera. La parotiditis es una de las principales causas de la sordera adquirida antes de la llegada de las vacunas contra la parotiditis; sin embargo, la pérdida de la audición es rara (uno de cada 20000 casos de parotiditis). Por lo general es unilateral. La sordera puede mejorar con el tiempo, pero suele ser permanente.

Orquitis (inflamación testicular). Este padecimiento es especialmente grave en los adolescentes y en los adultos y ocurre aproximadamente en 50 % de los casos. A veces se produce junto con la parotiditis. La inflamación dolorosa disminuye después de siete días, pero puede durar semanas. En 70 % de los casos la orquitis es unilateral y los resultados son, en algún grado, de atrofia testicular. El daño tiende a ser irregular y rara vez causa infertilidad.

Pancreatitis. Este es un efecto secundario, poco frecuente en la parotiditis. Puede presentarse una hiperglucemia transitoria, sin embargo, hay muy pocos estudios controlados los cuales demuestren que la parotiditis desempeñe algún papel en la diabetes mellitus, aunque algunos casos se han reportado después de la parotiditis.

Miocarditis. La miocarditis puede observarse por medio de electrocardiogramas en una minoría de pacientes, pero generalmente es asintomática.

Complicaciones. Éstas incluyen nefritis, artralgia (dolor articular) y artritis (inflamación de las articulaciones) (cuadro 16.2).

La parotiditis es más severa en los adultos y parece que la inmunidad celular es importante en la recuperación del paciente. En promedio, únicamente una persona muere por año en Estados Unidos, ya que la mayoría están vacunadas.

Cuadro 16.2. Aspectos clínicos de la parotiditis (paperas).

Sitio de replicación del virus	*Síntomas*	*Notas*
Glándulas salivales	Inflamación y parotiditis, en niños. El virus es arrojado en la saliva de tres a seis días después de los síntomas	Los síntomas en las glándulas salivales a menudo están ausentes o son unilaterales
Meninges	Meningitis, hasta siete días después de la parotiditis	La meningitis se presenta en 10 % de los casos
Cerebro	Encefalitis	La encefalitis y la sordera son poco comunes
Riñón	Virus en orina	Sin consecuencias clínicas
Testículos, ovario	Epidídimo-orquitis; la túnica albugínea rígida, alrededor de los testículos, es más dolorosa	Es común en adultos (20 %), unilateral; no es causa de esterilidad
Páncreas	Pancreatitis	Complicación poco frecuente (posible en diabetes juvenil)
Glándula mamaria	Virus detectable en leche; mastitis en 10 % de mujeres pospúberes	
Tiroides	Tiroiditis	Rara
Miocardio	Miocarditis	Rara
Articulaciones	Artritis	Rara

Tomado de Mims y cols., *Medical Microbiology*, 1993.

Diagnóstico

Aproximadamente 30 % de las infecciones por parotiditis son subclínicas. La enfermedad se confirma mediante el aislamiento del virus, por RT-PCR o mediante serología. Las pruebas de inhibición de la hemaglutinación, la hemólisis radial (SRH)[2] y la fijación del complemento son poco sensibles.

La mejor prueba es por inmunoanálisis enzimático que detecta IgG o IgM. El nivel de IgM se eleva durante la fase prodrómica y alcanza su máximo en aproximadamente siete días. Normalmente, cuando se mide el IgG, se toma una primera muestra durante la enfermedad aguda y después otra, durante la fase de convalecencia. Esta última debería mostrar un mayor título de anticuerpos que la primera.

El anticuerpo de fijación del complemento al antígeno S (soluble) aparece por algunos meses después de la infección y se utiliza para diagnosticar una infección reciente. Sin embargo, hay que tener cuidado, ya que hay algunas reacciones cruzadas con otras proteínas del nucleocápside del virus de la parainfluenza en humanos.

Tratamiento

No hay un tratamiento específico para las paperas, el que generalmente se emplea implica uno sintomático, aunque se ha sugerido que la inmunoterapia, por medio de preparaciones de anticuerpos monoclonales o polivalentes, podrían utilizarse en algunos casos durante las primeras etapas de la enfermedad.

Como en el caso del sarampión, no existe un tratamiento antiviral para la infección por el virus de la parotiditis, aunque los experimentos in vitro sugieren que la ribavirina podría tener algunos beneficios terapéuticos.

Epidemiología

El hombre es el único huésped natural conocido. La enfermedad se presenta en todo el mundo y no hay un "portador" en especial. Dado que muchas infecciones son subclínicas (alrededor de 30 %), la propagación es por lo general a través de cualquier individuo infectado. Las paperas son contagiosas desde aproximadamente siete días antes de que la infección se haga clínicamente evidente y puede continuar hasta casi nueve días después.

Prevención

Hasta el desarrollo de una vacuna atenuada de gran eficacia, la parotiditis fue una enfermedad muy común; por ejemplo, se reportaron 212 000 casos en Estados Unidos en 1964 y la incidencia se redujo a cerca de 3000 casos a mediados de 1980, que es aproximadamente un caso por cada 100 000 habitantes.

En 1986-1987, hubo un salto en la parotiditis en las personas entre los 10 a 19 años de edad, lo cual puede atribuirse al hecho de que estas personas habían nacido antes de la inmunización rutinaria. Una falla en la vacuna también pudo haber contribuido. En 2001 se registraron solamente 231 casos en Estados Unidos.

El virus de la vacuna, que se prepara en fibroblastos de embrión de pollo, proporciona inmunidad a largo plazo (más de 95 % de eficacia que dura más de 25 años).

Por lo general, la vacuna se administra como MMR (mumps, measles y rubelia) y contiene tres virus "vivos" atenuados: la parotiditis, el sarampión y la rubeola. También está disponible como una preparación con un solo virus, o en combinación con la vacuna contra la rubeola. Normalmente, se recomiendan dos dosis separadas por cuatro semanas para niños de más de un año de edad.

La vacuna está contraindicada en los pacientes inmunodeprimidos y en las mujeres embarazadas, aunque no hay pruebas de que la vacuna puede dañar al feto. Las personas que tuvieron reacciones alérgicas graves después de una vacunación anterior por paperas no deben recibir la vacuna triple (MMR).

El virus se inactiva rápidamente por los disolventes orgánicos, como el cloroformo y el éter (lo que es obvio, pues son virus con envoltura lipídica) y también por la luz ultravioleta y el formaldehído.

La vacuna MMR y el autismo

Hay informes sobre una posible relación entre el autismo y la administración de la vacuna triple MMR,

[2] La técnica de SRH se basa en la difusión radial del anticuerpo en suero, añadido a un pozo de gel de agarosa conteniendo antígeno sensibilizado de glóbulos rojos de borrego (RBC). La combinación del anticuerpo y el antígeno, sobre las RBC en presencia del complemento, resulta en una zona circular de hemólisis; el diámetro del cual es proporcional a la concentración del anticuerpo en el suero.

pero esto estuvo basado en un estudio limitado a 12 niños; cuando se realizó uno de mayor cobertura no se logró establecer asociación alguna.

Entre las conclusiones de esos estudios comunicados por el CDC están las siguientes:

a) No hay indicios de que la vacuna contra el sarampión contribuya al desarrollo de daños neurológicos, incluidos el de un déficit educativo y de comportamiento.
b) No hay diferencia en la prevalencia del autismo entre los niños nacidos antes de la introducción de la vacuna triple viral, tanto en Suecia como en el Reino Unido y los nacidos después de la vacuna introducida.
c) Además, no ha habido un aumento repentino en los casos de autismo después de la introducción de la vacuna MMR en el Reino Unido, lo cual habría sido de esperar si la vacuna estuviese causando un aumento sustancial en el autismo.

VIRUS HENDRA Y VIRUS NIPAH

El Henipavirus es un género del grupo V, ARNss(−) de la familia *Paramyxoviridae*, orden *Mononegavirales*, la cual comprende dos miembros: virus Hendra y Nipah.

Los virus Hendra (HeV) y Nipah (NiV) son actualmente los únicos miembros del género *Henipavirus* que se hallan hospedados en forma natural, en los murciélagos frugívoros del género Pteropid, "zorras voladoras", y se caracterizan por tener un genoma grande, un amplio margen de huéspedes y su reciente aparición como patógenos zoonóticos capaces de causar enfermedad y muerte en animales domésticos y en humanos.

Ambos virus son patógenos y causan severos brotes de enfermedades respiratorias y neurológicas en los humanos y en el ganado de Australia, Sudeste de Asia y en India.

La relevancia de la infección se extiende, desde una elevada mortalidad, como la que se vio en el virus Hendra en los caballos y el virus Nipah en los humanos, hasta una baja mortalidad y morbilidad, bien ejemplificada por el virus Nipah en cerdos, y una asintomática observada en las zorras voladoras.

Los caballos fueron los huéspedes amplificadores en la trasmisión del virus Hendra desde las zorras voladoras a los humanos en Australia, y en Malasia y Singapur, la trasmisión del virus desde los murciélagos a los cerdos, para después diseminarse en los humanos. Los recientes brotes en Bangladesh se han atribuido a una trasmisión directa del virus Nipah desde los murciélagos al hombre.

Los Henipavirus son generalmente particulares para escoger a su huésped y causan infecciones sistémicas, desarrollando un tropismo por las células del endotelio arterial. Debido a la naturaleza sumamente virulenta de los Henipavirus y la falta de modalidades terapéuticas, los HeV y NiV se han clasificado en un nivel de bioseguridad 4 (BSL4).

Estructura

Los Henipavirus son pleomórficos (de forma variable) y de un tamaño que oscila entre 40 a 600 nm de diámetro. Poseen una membrana lipídica que cubre la cápsula de la proteína de la matriz viral. En el núcleo, está una banda sencilla del ARN genómico fuertemente unido a la proteína N (nucleocápside) y asociada con las proteínas L (*large*) y P (fosfoproteína), las cuales ejercen actividad de ARN polimerasa durante la replicación (fig. 16.3).

Sumergidos dentro de la membrana lipídica se encuentran los garfios o *spikes* de proteína F (fusión) y proteína G (de unión). La función de la proteína G es la de unir el virus a la superficie de una célula huésped, vía la proteína celular receptora, la Efrin-B2, que está altamente conservada en varios mamíferos (fig. 16.4).

La proteína F fusiona la membrana viral con la célula huésped, liberándose el contenido del virión dentro de la célula, lo cual provoca que las células infectadas se fusionen con las células vecinas para formar un enorme sincicio multinucleado.

Genoma

Al igual que todos los virus del orden Mononegavirales, los genomas de los virus Hendra y Nipah son no segmentados y de una sola banda de ARN en sentido negativo. Ambos genomas tienen un tamaño de 18.2 kb y seis genes correspondientes a seis proteínas estructurales (fig. 16.5).

Tal y como sucede en otros miembros de la subfamilia *Paramyxovirinae*, el número de nucleótidos en el genoma del Henipavirus es un múltiplo de 6, lo cual se conoce como la regla del 6. Una desviación de la regla del 6, ya sea por medio de una mu-

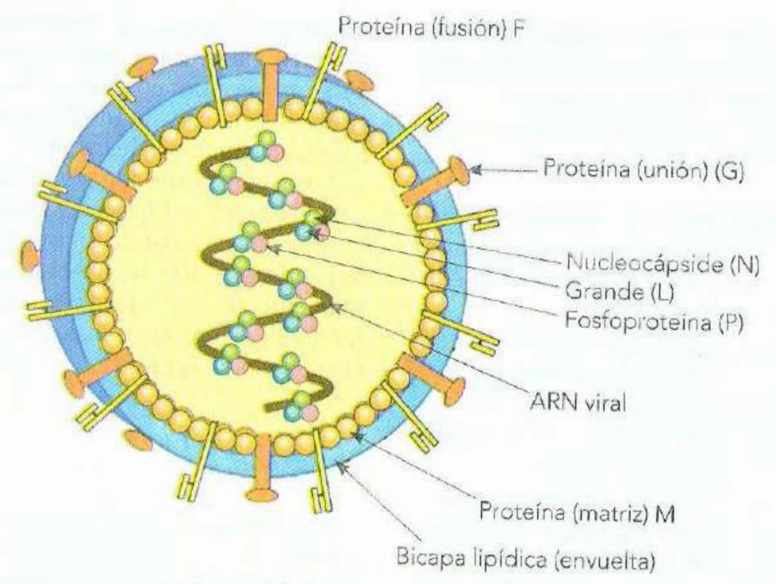


Figura 16.3. Estructura del Henipavirus.

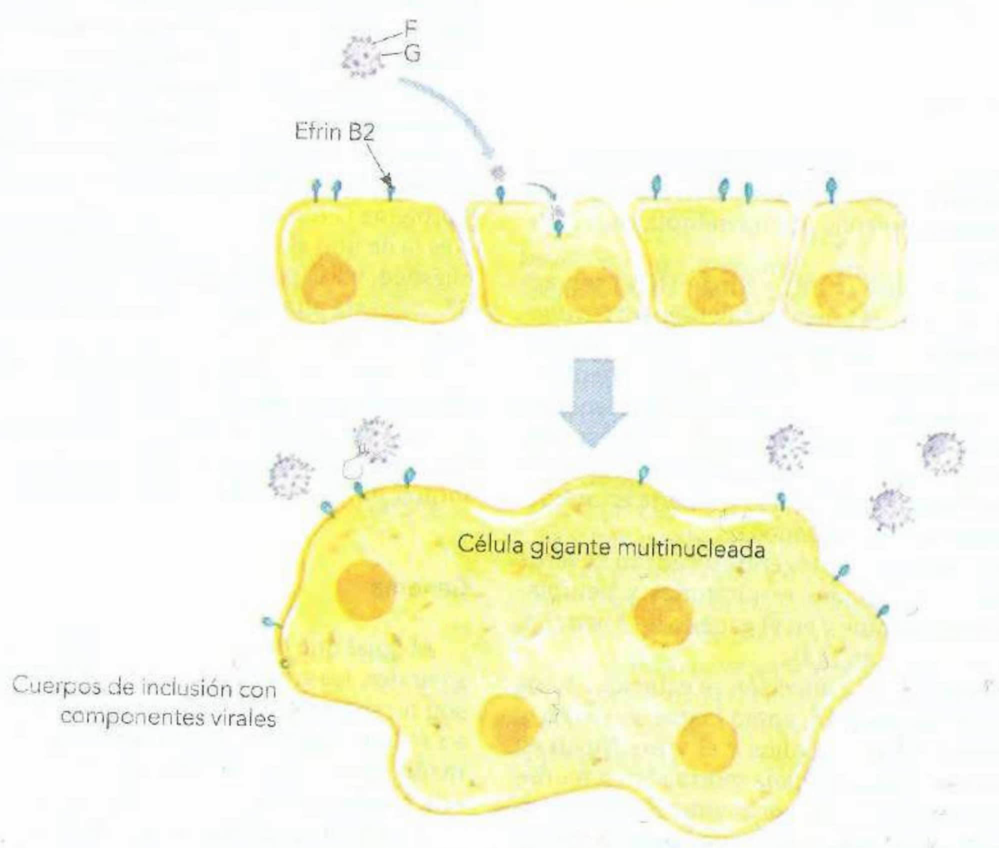


Figura 16.4. Los virus HeV y NiV interactúan con la Efrin-B2 de las células endoteliales, llevándolas a la formación de células gigantes multinucleadas (sincicio) en un proceso que requiere proteínas virales de unión (G) y fusión (F). Después de la infección, los componentes virales se encuentran presentes en el citoplasma como cuerpos de inclusión y como viriones extracelulares infecciosos.

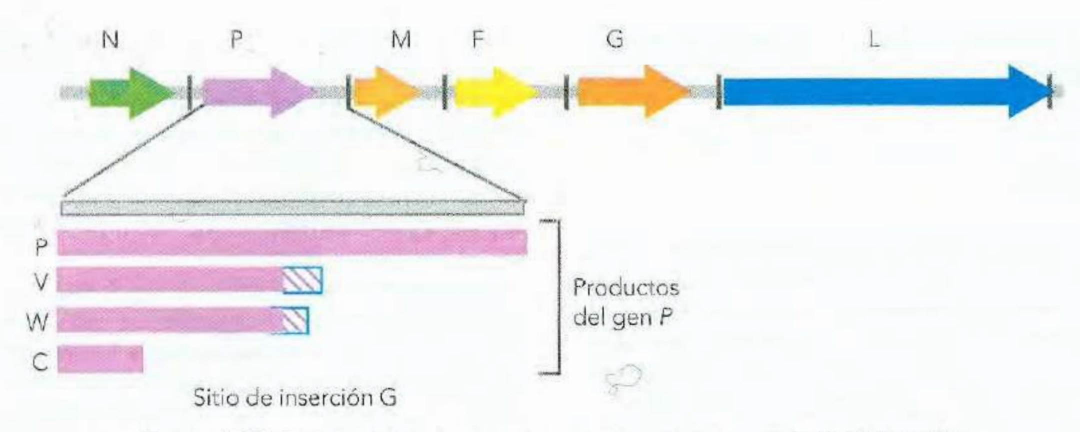


Figura 16.5. Genoma del Henipavirus (orientación de 3' a 5') y productos del gen *P*.

tación o síntesis incompleta del genoma, conduce a una replicación viral ineficiente, probablemente debida a una restricción estructural en la unión entre el ARN y la proteína N.

Los Henipavirus emplean un proceso poco común, llamado edición de ARN para generar múltiples proteínas a partir de un solo gen. El proceso requiere la inserción de residuos extra de guanosina dentro del gen *P* del ARN_m, antes de la traducción. El número de residuos añadidos determina si las proteínas P, V o W son sintetizadas. Las funciones de las proteínas V y W no se conocen, pero podrían estar relacionadas en la desarticulación de los mecanismos antivirales del hospedero.

Virus Hendra

El virus Hendra (originalmente conocido como *Equine morbillivirus*) fue descubierto en septiembre de 1994 cuando causó la muerte de 14 caballos y de un entrenador en un conjunto de caballerizas en Hendra, un suburbio de Brisbane en Queensland, Australia.

El caso clave fue una yegua, que estaba acorralada con otros 23 caballos, la cual enfermó y murió dos días después. Más tarde, de los 19 caballos que también se enfermaron, 13 murieron y tanto el entrenador como el caballerango que estaban cuidando a la yegua se enfermaron con síntomas de tipo influenza, una semana después de la muerte de este animal. El caballerango se recuperó, pero el entrenador murió de enfermedad respiratoria e insuficiencia renal. La fuente del virus fue, probablemente, una descarga nasal de la yegua.

Un segundo brote se presentó en agosto de 1994 en Mackay a 1000 km al norte de Brisbane, el cual resultó en la muerte de dos caballos y de su propietario, que ayudó en las autopsias de los dos animales, pero a las tres semanas siguientes ingresó en el hospital con un cuadro de meningitis. Se recuperó, pero 14 meses más tarde desarrolló síntomas neurológicos y falleció. La causa de la muerte fue la presencia del virus Hendra en el cerebro del paciente.

Una investigación de los animales silvestres, en las áreas donde surgieron los brotes, permitió identificar a los murciélagos pterópidos frugívoros como las más probables fuentes del virus Hendra, con una seroprevalencia de 47 %. Todas las otras 46 especies muestreadas fueron negativas.

Los virus aislados del tracto reproductor y de la orina de murciélagos silvestres indicaron que la trasmisión a los caballos pudo haber ocurrido por medio de la exposición a la orina o a los líquidos de los alumbramientos de los murciélagos.

Un total de nueve brotes de virus Hendra se han presentado desde 1994 a 2008, todos relacionados con una infección de los caballos, y cuatro de esos brotes se difundieron en humanos, como resultado de un contacto directo con los caballos infectados.

Patología

Los murciélagos conocidos como "zorras voladoras" no son afectados por el virus Hendra; en cambio, los síntomas de una infección por dicho virus en los humanos pueden ser respiratorios, incluyendo hemorragia y edema pulmonar, o encefalitis resultando en meningitis. En los caballos, la

infección generalmente causa edema pulmonar y congestión.

Virus Nipah

La enfermedades infecciosas existentes y emergentes son preocupantes para todo el mundo, ya que su impacto en la salud tiene un potencial a nivel epidemiológico y endémico, además del socioeconómico. Uno de los más recientes ejemplos es la infección en humanos y animales por el virus Nipah.

Dicho virus es un miembro de la familia de los Paramyxovirus de ARN no segmentado. Se identificó cuando causó un brote de enfermedades neurológicas y respiratorias en granjas de cerdos en la península de Malasia en octubre de 1998 y a finales de 1999. Resultó en alrededor de 300 infecciones confirmadas en humanos, con un índice de mortalidad de aproximadamente 35 % (105 muertes) y la pérdida de 1 000 000 de cerdos.

Más tarde, en Singapur se presentaron 11 casos, incluyendo la muerte de un empleado de una granja de cerdos, los cuales se importaron de granjas de Malasia afectados por la enfermedad.

Este "nuevo" virus clasificado por la CDC como un agente de categoría C, estuvo "dormido" en murciélagos frugívoros por décadas y emergió a través de interacciones complejas de factores, como los cambios climáticos, que modifican el hábitat de los seres vivos, así como por la invasión de áreas silvestres por las actividades ganaderas.

La detección del virus Nipah se logró por medio de anticuerpos neutralizantes en murciélagos frugívoros del género Pteropus, lo cual permitió establecer a este animal como reservorio. Parece que el virus se trasmitió primero a los cerdos en las granjas donde se crían y más tarde de éstos a los humanos.

El análisis genético muestra que el virus Nipah está estrechamente relacionado con el virus Hendra (recientemente descubierto en Australia como causa de otra enfermedad en caballos y en humanos); también se mantiene en especies frugívoras de murciélagos Pteropus. Se ha sugerido que los factores ecológicos son más importantes que los genéticos en la emergencia de esta enfermedad.

Cabe mencionar que el "brote", en un principio, fue erróneamente catalogado como encefalitis japonesa (JE); sin embargo, los médicos del área notaron que las personas que habían sido vacunadas contra la supuesta JE no quedaban protegidas y el número de casos en los adultos era desmedido.

A pesar de este hecho y de que las observaciones fueron registradas desde el primer mes del brote, el Ministerio de Salud no tuvo en cuenta las observaciones y lanzó una campaña nacional para educar a la gente sobre los peligros de una JE y su vector, el mosquito Culex.

Los síntomas de la infección por este brote en Malasia fueron principalmente de encefalitis en humanos y respiratorias en cerdos. Los brotes posteriores han causado enfermedades respiratorias en humanos, e indican cada vez más que existe una trasmisión de humano a humano, señalando la presencia de cepas más peligrosas del virus.

Basándose en datos de seroprevalencia y en los aislamientos del virus, se han identificado como principales reservorios para el virus Nipah a los murciélagos *Pteropus* frugívoros, que incluyen al *Pteropus vampyrus*, "zorra malaya voladora", y al *Pteropus hypomelanus*, "zorra voladora de las islas", ambas de Malasia (fig. 16.6).

La trasmisión del virus Nipah, a partir de las "zorras voladoras" hacia los cerdos, se piensa que fue por un aumento en la sobreposición entre los hábitats de los murciélagos y las granjas de cerdos en la Malasia peninsular. Es así que se observó que una huerta productora de fruta estaba muy cerca de la granja de cerdos, de tal forma que los desechos urinarios, heces y fruta parcialmente mordida quedaban al alcance de los cerdos.



Figura 16.6. Murciélago *Pteropus vampyrus*, uno de los reservorios naturales del virus Nipah.

Brotes

Desde 1998 han ocurrido un gran número de brotes del virus Nipah, todos dentro de Bangladesh y partes cercanas a India. Los sitios se limitan al área de las especies de Pteropus (*Pteropus giganteus*) tal y como sucede con el virus Hendra, la periodicidad de los brotes indica un efecto estacional.

El ARN viral de Nipah se ha detectado en orina y saliva en otros murciélagos, como la zorra voladora de Lyle (*Pteropus lylei*) de Camboya, así como en el murciélago Horsfield (*Hipposideros larvatus*) de Tailandia (fig. 16.7).

Los anticuerpos contra Henipavirus se han localizado en murciélagos frugívoros en Madagascar (*Pteropus rufus, Eidolon dupreanum*) y Ghana (*Eidolon helvum*), lo que indica una amplia distribución geográfica de estos virus. Sin embargo, no se han observado infecciones en humanos o en otras especies ni en Camboya, Tailandia o África.

Patología

En los humanos la infección se presenta con fiebre, jaqueca y mareo. Son comunes también tos, do-

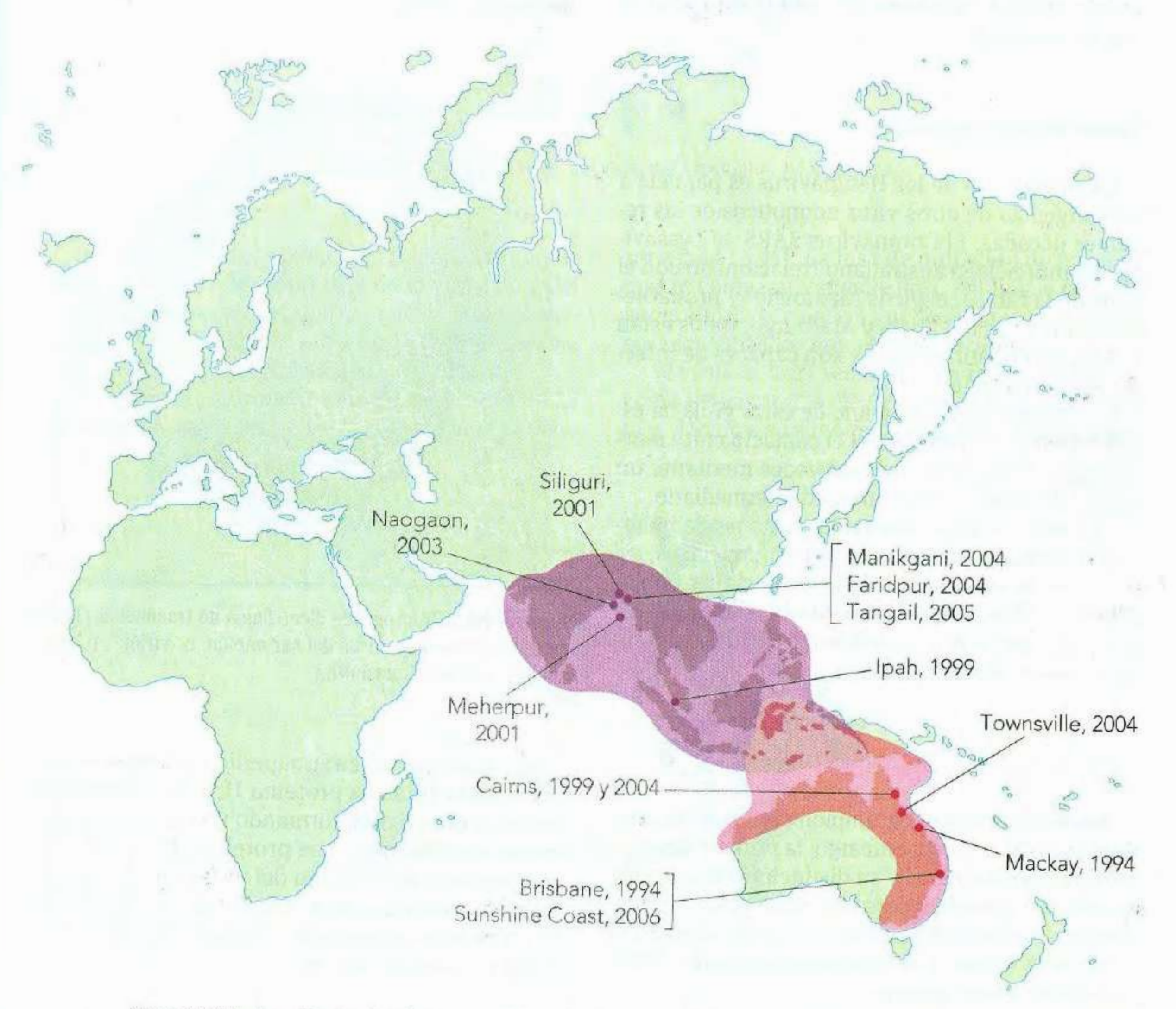


Figura 16.7. Localidades donde se presentaron los brotes de Henipavirus: motas rojas, virus Hendra: motas azules, virus Nipah. Distribución de las zorras voladoras, reservorios del Henipavirus: sombreado rosa, virus Hendra; sombreado morado, virus Nipah.

lor abdominal, náuseas, vómito, debilidad, problemas para deglutir y visión borrosa. En los pacientes con enfermedad severa, su estado consciente puede deteriorarse, además de desarrollar elevada hipertensión, ritmo cardiaco rápido y elevada temperatura.

No existe un tratamiento definitivo para la encefalitis por Nipah, aparte de medidas de apoyo como la ventilación mecánica y la prevención de una infección secundaria. La droga antiviral ribavirina fue probada en un brote en Malasia con resultados alentadores, pero se requieren más estudios.

En animales, especialmente en cerdos, el virus causa el síndrome respiratorio y neurológico, conocido como el "síndrome del ladrido del cerdo" o "tos de una milla".

Causas de la emergencia

La emergencia de los Henipavirus es paralela a la emergencia de otros virus zoonóticos de las recientes décadas. El Coronavirus SARS, el Lyssavirus del murciélago australiano (relacionado con el virus de la rabia), el virus Menangle[3] y probablemente los virus del Ébola y Marburgo, todos están instalados en murciélagos y son capaces de infectar a otras especies.

La emergencia de cada uno de estos virus ha estado ligada a un aumento en el contacto entre murciélagos y humanos, algunas veces mediante un animal doméstico como huésped intermediario.

El contacto se ha fortalecido, tanto por la incursión humana en el territorio de los murciélagos, así como por el movimiento de éstos hacia las poblaciones humanas, debidos a cambios en la distribución de alimentos y pérdida del hábitat, particularmente en el sur de Asia y en Australia.

MORBILLIVIRUS (SARAMPIÓN)

Existen reportes de sarampión por lo menos desde el año 600 a. C., sin embargo, la primera descripción de la enfermedad y su distinción de la viruela se atribuye al médico persa Ibn Razi (Rhazes), que entre los años 860-932, publicó un libro titulado *El Libro de la Viruela y el Sarampión* (en árabe: *Kitab fi al-jadari wa-al-hasbah*).

[3]El virus Menangle infecta a los cerdos, humanos y murciélagos. Se identificó en 1997 en una granja porcina en Menangle, cerca de Sydney, Australia.

Se calcula que, en los últimos 150 años, el sarampión provocó la muerte de cerca de 200 millones de personas alrededor del mundo. En 1954, el virus fue aislado de un niño estadounidense de 11 años y adaptado y propagado en tejido de cultivo de embrión de pollo.[4]

Virus del sarampión

El virus del sarampión es un miembro de la familia de los *Paramyxoviridae* (género Morbillivirus), de alrededor de 120-140 nm, con ARN de una sola banda (fig. 16.8).

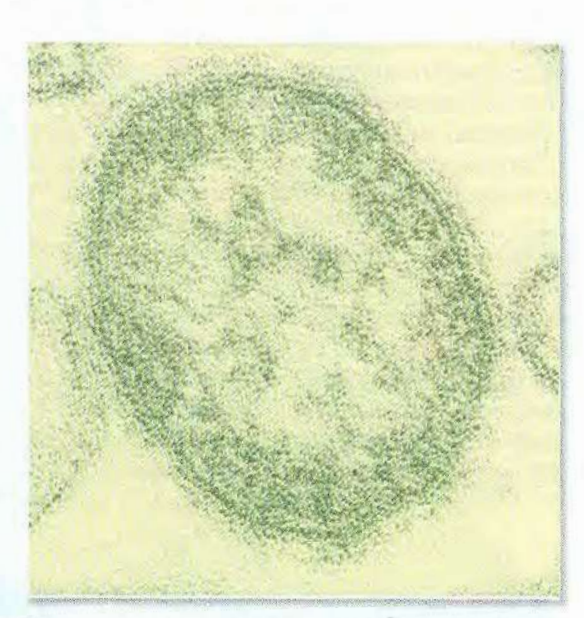


Figura 16.8. Micrografía electrónica de trasmisión (TEM) de una partícula del virus del sarampión, o "virión". (Cortesía de Cynthia S. Goldsmith.)

El virus contiene en su superficie proteínas como la hemaglutinina, o proteína H, y la proteína de fusión, o proteína M, formando una matriz de proteínas superficiales. Las proteínas H y F son las responsables de la fusión del virus con la superficie de la célula huésped y la inclusión dentro de ésta. Los receptores de las células humanas son el CD46 y el CD150 (fig. 16.9).

[4]El llamado "sarampión alemán" (german measles), causado por el virus de la rubeola (Togavirus) es una infección no relacionada con el virus del sarampión, que es específicamente un Paramyxovirus del género Morbillivirus.

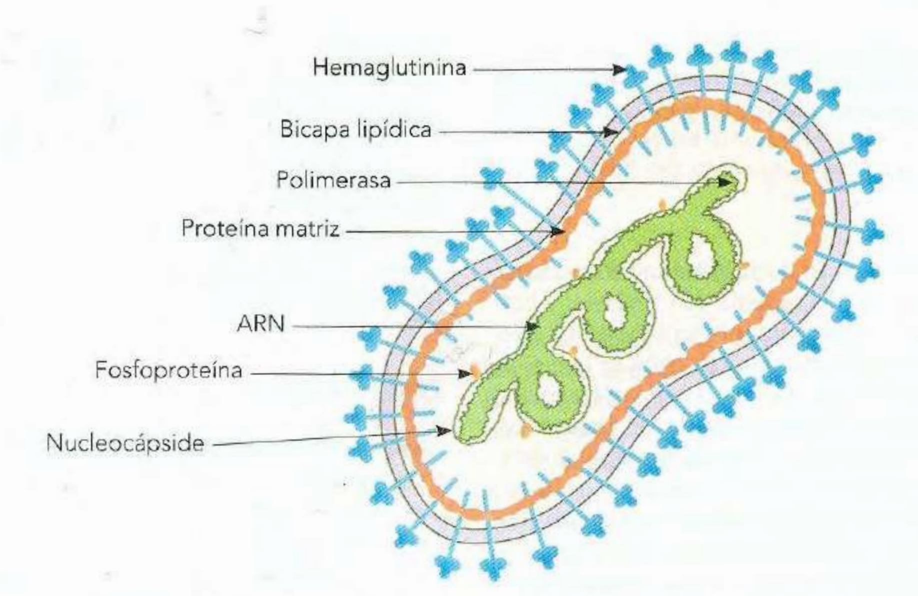


Figura 16.9. Representación del virus del sarampión (Morbillivirus).

La vacuna produce, en el individuo, anticuerpos dirigidos contra las proteínas de la superficie del virus del sarampión, en particular contra la proteína H. Las vacunas para prevenir la enfermedad estuvieron disponibles hasta 1963 (fig. 16.10).

La OMS ha informado sobre la existencia de 23 genotipos o variantes genéticas, agrupadas en ocho serotipos (A-H). La tasa de mutación de los genomas es comparativamente baja, por lo que las zonas geográficas de origen viral de la infección pueden ser reconstruidas con relativa facilidad.

El virus es muy sensible a los factores externos, como temperaturas elevadas y radiación ultravioleta y, debido a su envoltura viral, a muchos desinfec-

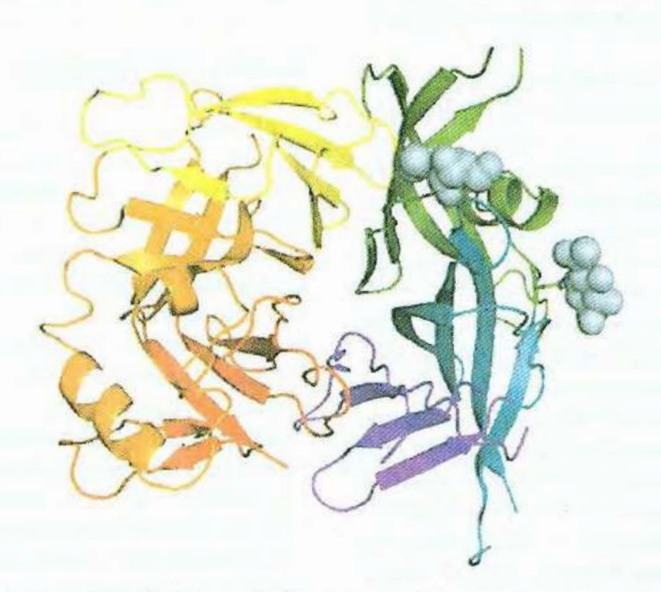


Figura 16.10. Estructura de la proteína H o hemaglutinina del virus del sarampión (MV) que sirve para la unión y entrada del virus en las células del huésped. (Fuente: L. A. Colf, Z. S. Juo y K. Chr. Garcia, "Structure of the measles virus haemagglutinin", *Nature Structural & Molecular Biology*, **14**:1227-1228, 2007.)

tantes, como al hipoclorito de sodio, etanol, glutaraldehído y formaldehído. En el ambiente puede permanecer infeccioso por sólo 2 horas.

Patogenia

El sarampión es una enfermedad infecciosa, exantemática como la rubeola y la varicela, y bastante frecuente, especialmente en niños y en adolescentes. Se caracteriza por manchas en la piel de color rojo (exantema), así como fiebre y un estado general debilitado. También puede, en algunos casos, causar inflamación en los pulmones y el cerebro que amenazan la vida del paciente.

El contagio es a través de la respiración (por fluidos nasales y bucales de una persona infectada, ya sea en forma directa o a través de la vía aérea), es altamente contagioso en 90 % de las personas que no posean inmunidad.

El periodo de incubación generalmente dura de cuatro a 12 días, durante los cuales no hay síntomas. Las personas infectadas son contagiosas desde la aparición de los primeros síntomas hasta los tres a cinco días después del comienzo del salpullido.

El diagnóstico se hace por el cuadro clínico y la detección de anticuerpos en la sangre. No existe terapia específica para el tratamiento de la enfermedad; sin embargo, se puede prevenir mediante la vacuna triple viral, sarampión-paperas-rubeola (MMR).

El virus penetra en las células epiteliales de la mucosa de las vías respiratorias, como la orofaringe o con menos frecuencia por la conjuntiva de los ojos. El virus llega al tejido linfoide en menos de 48 h, como a las amígdalas, adenoides, timo, bazo, etc., y al resto de las vías respiratorias, donde se reproduce originando una viremia inicial asintomática durante los primeros cuatro días del contagio.

Al décimo día del contagio se inicia la respuesta inmune del huésped con la producción del interferón, que disminuye progresivamente la viremia y aparece la erupción con el exantema característico y otros síntomas como tos y bronquitis aguda, que definen el periodo exantemático de la enfermedad.

A través de la invasión del virus en los linfocitos T y un aumento de los niveles de sustancias como las citocinas, en particular la interleucina-4, se instala una inmunidad temporal débil del cuerpo.

El organismo se defiende sobre todo con una inmunidad de tipo celular por los linfocitos T citotóxicos y las células asesinas naturales. Los pacientes con inmunidad reducida, sobre la base de un debilitamiento de esta parte del sistema inmune, tienen un alto riesgo de infección grave por sarampión.

Sin embargo, se ha demostrado que un sistema inmune debilitado, que abarca el área del sistema inmune humoral y no el celular, no conduce a un mayor riesgo de enfermedad. Con el inicio de las erupciones, aparecen anticuerpos, primero de la clase IgM y posteriormente de la clase IgG.

Epidemiología

El virus del sarampión está presente a nivel mundial, aunque la incidencia de la enfermedad tiende a ser muy variable. En particular en los países en desarrollo siempre hay epidemias de sarampión locales con una elevada morbilidad y mortalidad.

Por otra parte, por medio de vastas campañas de vacunación en varias regiones de América, el virus ha sido eliminado en gran medida, lo que fue posible con base en que el hombre es el único huésped del virus del sarampión.

De 1999 a 2003 se reportó una reducción global en la mortalidad por sarampión de 39 %, con permanencia de altas tasas de mortalidad en África y el Sureste de Asia. Desde 2005 la Organización Mundial de la Salud formuló planes para reducir en el año 2010 en 90 % la mortalidad en todo el mundo.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico clínico del sarampión requiere un historial de fiebre al menos de tres días consecutivos con uno de los otros tres síntomas. La observación de las manchas de Koplik[5] es también un diagnóstico de sarampión.

Alternativamente, el diagnóstico del sarampión vía laboratorio se puede hacer mediante la confirmación de anticuerpos IgM para el sarampión, o el aislamiento del ARN del virus a partir de especímenes respiratorios.

En casos de infección de sarampión después de una falla de la vacuna secundaria, los anticuerpos IgM podrían no estar presentes. La confirmación serológica se puede hacer mostrando aumentos en el anticuerpo IgG por inmunoensayo enzimático o fijación de complemento.

[5] Se les llama manchas de Koplik en reconocimiento al médico pediatra Henry Koplik (1858-1927), quien fue uno de los primeros que las describió en 1896.

No hay un tratamiento específico o terapia antiviral para el sarampión, la mayor parte de los pacientes sin complicaciones se recuperan descansando y bajo tratamiento de ayuda. Algunos pueden desarrollar neumonía como secuela del sarampión.

Histológicamente, puede encontrarse una célula característica en la región paracortical de los nódulos linfáticos hiperplásicos en pacientes afectados. Esta célula, conocida como célula Warthin-Finkeldey, es célula gigante multinucleada, con citoplasma eosinofílico e inclusiones nucleares.

Se sabe que los humanos son los únicos huéspedes naturales conocidos del sarampión, aunque el virus puede infectar algunas especies no humanas de primates.

Complicaciones

Las complicaciones son relativamente comunes, que van desde la habitual diarrea a la neumonía, encefalitis y ulceración de la córnea. Las complicaciones son, generalmente, más severas en los adultos.

El porcentaje de fatalidad del sarampión en los países desarrollados es bajo: aproximadamente una muerte por cada 1000 casos. En los países en desarrollo con altos grados de desnutrición y servicios sanitarios deplorables, donde el sarampión es más común, el porcentaje de muertes es de 10 % aproximadamente. En pacientes inmunodeprimidos, el grado de mortalidad es de aproximadamente 30 %.

Inmunización y salud pública

En los países desarrollados la mayor parte de los niños están inmunizados contra el sarampión a la edad de 18 meses, generalmente con la vacuna triple viral MMR. La vacunación no se aplica antes, ya que los niños menores de 18 meses retienen inmunoglobulinas antisarampión trasmitidas de la madre durante el embarazo. Un refuerzo de la vacuna se debe recibir entre los cuatro y los cinco años.

A principios del año 2000, la controversia de la vacuna MMR en el Reino Unido, con referencia a una relación potencial entre la vacuna combinada MMR y el autismo provocó un regreso en las costumbres de los padres de infectar a los niños con sarampión de manera deliberada para reforzar la inmunidad sin el uso de una vacuna. Esta práctica presenta muchos riesgos para la salud de los niños, y no ha sido aprobada por las autoridades de salud pública, ya que las evidencias científicas no apoyan la hipótesis de que la vacuna MMR sea una causa del autismo.

Erradicación mundial

En la década de 1990 los gobiernos de América, junto con la Organización Panamericana de la Salud, lanzaron un plan para erradicar las tres enfermedades para las que sirve la vacuna MMR.

De cualquier manera, los brotes siguen ocurriendo tras la importación del virus del sarampión de otras regiones del mundo. Por ejemplo, en junio de 2006 hubo un brote en Boston que resultó de un residente que había viajado a India. En 2005 hubo otro brote en una población no inmunizada de Indiana e Illinois, trasmitida por una niña de Indiana que visitó Rumania sin haber sido vacunada.

Virus sincicial respiratorio humano

El virus sincicial respiratorio humano (hRSV o RSV) es un virus de ARN de una sola banda en sentido negativo, grupo V, ARNss (−) del género Pneumovirus de la familia *Paramyxoviridae*, la cual incluye a los virus respiratorios comunes, como aquellos que producen la rubeola (*measles*) y las paperas (*mumps*).

Estos virus son de un diámetro aproximado de 150 a 200 nm con un nucleocápside helicoidal. Una característica que distingue a los Pneumovirus es el de no poseer la enzima neuraminidasa (NA).

El virión del hRSV entra en su célula blanco por fusión de su envoltura con la membrana celular y libera el genoma viral dentro del citoplasma donde se lleva a cabo la traducción del mensaje.

La nucleoproteína (N), la proteína grande (L) y las fosfoproteínas (P), junto con el genoma de ARN, forman el núcleo de nucleoproteína. Éstos, con la matriz (M), proteína de fusión (F) y la glucoproteína (G), se clasifican como proteínas estructurales.

Las proteínas no estructurales incluyen a la NS1 y NS2, la pequeña hidrofóbica SH y la M2 (originalmente 22 kDa). Los genes que encifran a estas proteínas se muestran en la figura 16.11, correspondiente al genoma del RSV.

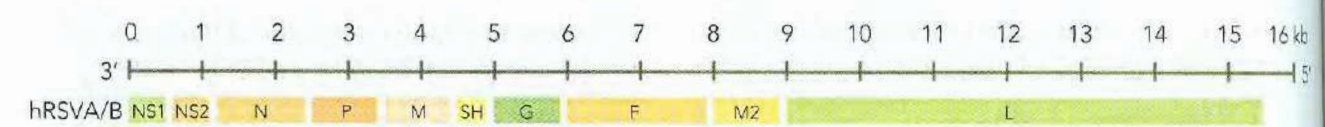


Figura 16.11. Representación del genoma del virus sincicial respiratorio ARNss (−).

El genoma del virus sincicial respiratorio se transcribe a partir del extremo 3' de las moléculas de ARNm. Los nuevos virus se liberan desde la célula infectada por gemación.

En la presencia del nuevo hRSV sintetizado la proteína de fusión (F), que rodea a las células infectadas, forma un agregado cuyas membranas se fusionan constituyendo una "célula gigante" llamada sincicio (del griego *syn* que significa con, y *kytos* que quiere decir célula), ahora los nuevos viriones pueden difundirse eficientemente de una célula a otra.

Síntomas

El hRSV es la causa más común de la enfermedad del tracto respiratorio inferior en los niños pequeños y adolescentes. Infecta a la mayoría de los niños de dos años de edad causándoles síntomas parecidos a los del resfriado común, pero en algunos nacidos prematuros, o en aquellos con enfermedad pulmonar crónica, el hRSV puede causarles un padecimiento grave.

La infección por este virus se presenta como una epidemia durante los meses más fríos, y esto depende de cuál hemisferio consideremos, por ejemplo, en el Hemisferio Norte la estación pico es de octubre a marzo-abril, mientras que en el Hemisferio Sur el pico es entre abril y octubre.

Diagnóstico

Los antígenos virales se pueden detectar por el método de inmunofluorescencia (IF) a partir de un aspirado nasofaríngeo (NPA) del paciente. También puede utilizarse la reacción de la polimerasa en cadena (PCR).

Tratamiento

El tratamiento de esta enfermedad respiratoria permanece, hasta ahora, como un buen ejemplo de lo que es una "terapia ineficiente y que nada funciona, excepto el oxígeno". Ni la adrenalina, los broncodilatadores, esteroides o la ribavirina confieren un beneficio real; el único tratamiento es de apoyo, por medio de líquidos y oxígeno, hasta que la enfermedad siga su curso.

Sin embargo, la ribavirina oral, una droga antiviral, ha sido empleada con cierto éxito en algunos pacientes con infección por virus de ADN o ARN (fig. 16.12).

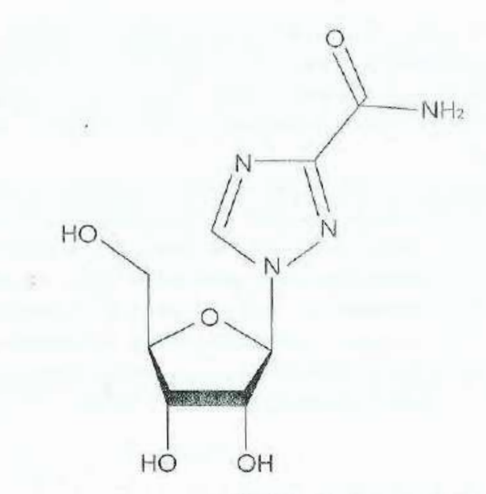


Figura 16.12. Composición de la ribavirina, un nucleósido análogo, el cual interrumpe la síntesis de la proteína viral al interferir con la transcripción del ARN_m.

Por otra parte, se ha aprobado una vacuna con el nombre de *Respigam* (*Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin*), que consiste en una globulina intravenosa (RSV-IVIG, por sus siglas en inglés), para una terapia inmunoprofiláctica del hRSV.

Otra vacuna profiláctica es el palivizumab (nombre de fábrica Synagis o Abbosynagis), que consiste en un anticuerpo monoclonal (MAb) dirigido contra un epítope en el sitio A antigénico de la glucoproteína F del VSR, que es la proteína de fusión del virus. Se administra por vía intramuscular y requiere ser aplicada durante la época alta del hRSV. El

palivizumab neutraliza e inhibe la actividad de fusión del VSR y previene la formación del sincicio.

La infección por VSR no induce una inmunidad protectora, por tanto, la gente puede infectarse en múltiples ocasiones.

Síntomas

En la mayoría de los individuos el VSR produce solamente síntomas leves, a menudo indistinguibles de un resfriado común. Otros síntomas por VSR, comunes entre los infantes, incluyen letargia, pérdida del apetito y ocasionalmente fiebre.

En algunos niños el VSR puede causar bronquiolitis, provocándoles una severa enfermedad respiratoria, sobre todo en niños prematuros o inmunodeficientes.

Prevención

Debido a que el virus es ubícuoto, es decir, se encuentra en todas partes del mundo, no es posible evitar la infección. La vacuna sería la mejor solución, pero desafortunadamente su desarrollo ha sido infructuoso y con grandes obstáculos, además de ser sumamente costosa.

BIBLIOGRAFÍA

Bonaparte, M., Dimitrov, A., Bossart, K. y cols., "Ephrin-B2 ligand is a functional receptor for Hendra virus and Nipah virus", *PNAS*, **102(30)**:10652-7, 2005.

Chadha, M. S., Comer, J. A., Lowe, L. y cols., "Nipah virus-associated encephalitis outbreak, Siliguri, India", *Emerging Infect. Dis.*, **12(2)**:235-40, 2006.

Chua, K. B., Chua, B. H. y Wang, C. W., "Anthropogenic deforestation, El Niño and the emergence of Nipah virus in Malaysia", *Malays J. Pathol.*, **24(1)**:15-21, 2002.

Chua, K. B., Koh, C. L., Hooi, P. S. y cols., "Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes", *Microbes Infect.*, **4(2)**:145-51, 2002.

Collins, P. L., Chanock, R. H. y McIntosh, K., "Respiratory syncytial virus", *Field's Virology*, 3a. ed., B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley y cols. (dirs.), Lippincott-Raven, Filadelfia, PA., págs., 1313-1351, 1996.

Falsey, A. R. y Walsh, E. E., "Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus subunit vaccine (PFP-2) in the institutionalized elderly", *Vaccine*, **15**:1130-1132, 1997.

Field, H. E., Barratt, P. C., Hughes, R. J. y cols., "A fatal case of Hendra virus infection in a horse in north Queensland: clinical and epidemiological features", *Aust. Vet. J.*, **78(4)**:279-280, 2000.

Field, H., Young, P., Yob, J. M. y cols., "The natural history of Hendra and Nipah viruses", *Microbes Infect.*, **3(4)**:307-14, 2001.

Glezen, W. P., Taber, L. H., Frank, A. L. y Kasel, J. A., "Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus", *Am. J. Dis. Child.*, **140(6)**:543-546, 1986.

Halpin, K., Young, P. L., Field, H. E. y Mackenzie, J. S., "Isolation of Hendra virus from pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus", *J. Gen. Virol.*, **81(Pt 8)**:1927-1932, 2000.

Handforth, Jenny, Sharland, Mike y S. Friedland, "Prevention of respiratory syncytial virus infection in infants", *B. M. J.*, **328**:1026-1027, 2004.

Hanna, J. N., McBride, W. J., Brookes, D. L. y cols., "Hendra virus infection in a veterinarian", *Med. J. Aust.*, **185(10)**:562-4, 2006.

Hsu, V. P., Hossain, M. J., Parashar, U. D. y cols, "Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh", *Emerging Infect. Dis.*, **10(12)**:2082-2087, 2004.

Hyatt, A. D., Zaki, S. R., Goldsmith, C. S. y cols., "Ultrastructure of Hendra virus and Nipah virus within cultured cells and host animals", *Microbes Infect.*, **3(4)**:297-306, 2001.

ICDDR, B., "Nipah encephalitis outbreak over wide area of Western Bangladesh", *Health and Science Bulletin*, **2(1)**:7-11, 2004.

______, "Outbreaks of Nipah virus in Rajbari and Manikgonj", *Health and Science Bulletin*, **6(1)**:12-13, 2008.

Karron, R. A., Makhene, M., Gay, K. y cols., "Evaluation of a live attenuated bovine parainfluenza type 3 vaccine in two- to six-month-old infants", *Pediatric Infectious Disease Journal*, **15**:650-654, 1996.

Lamb, R. A. y Kolakofsky, D., "Paramyxoviridae: The Viruses and Their Replication", 3a. ed., *Field's Virology*, B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley y cols. (dirs.), Lippincott-Raven, Filadelfia, págs. 1177-1204, 1996.

Lehlé, C., Razafitrimo, G., Razainirina, J. y cols., "Henipavirus and Tioman virus antibodies in pteropodid bats, Madagascar", *Emerging Infect. Dis.*, **13(1)**:159-161, 2007.

Negrete, O. A., Levroney, Aguilar, H. C. y cols., "EphrinB2 is the entry receptor for Nipah virus, an emergent deadly paramyxovirus", *Nature*, **436(7049)**:401-405, 2005.

Reynes, J. M., Counor, D., Ong, S. y cols., "Nipah virus in Lyle's flying foxes, Cambodia", *Emerging Infect. Dis.*, **11(7)**:1042-1047, 2005.

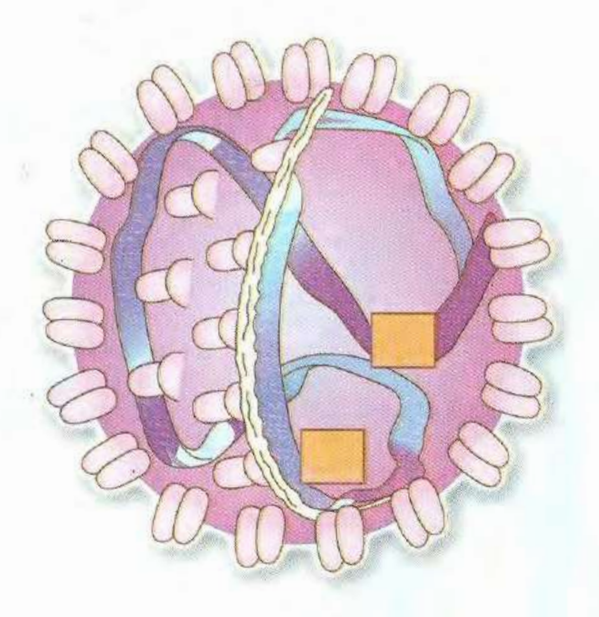
Selvey, L. A., Wells, R. M., McCormack, J. G. y cols., "Infection of humans and horses by a newly described morbillivirus", *Med. J. Aust.*, **162(12)**:642-645, 1995.

Wacharapluesadee, S., Lumlertdacha, B., Boongird, K. y cols., "Bat Nipah virus, Thailand", *Emerging Infect. Dis.*, 11(12):1949-1951, 2005.

Wang, L., Harcourt, B. H., Yu, M. y cols., "Molecular biology of Hendra and Nipah viruses", *Microbes Infect*, 3(4):279-87, 2001.

White, D. O. y Fenner, F. J., *Medical Virology*, 4a. ed., Academic Press, CA., págs. 456-474, 1994.

Wolinsky, J. S., "Mumps virus", 3a. ed., *Field's Virology*, B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley y cols. (dirs.), Lippincott-Raven, Filadelfia, PA., págs. 1234-1265, 1996.



17

Bunyavirus

VIRUS HANTAAN

El virus Hantaan pertenece a la familia *Bunyaviridae*. Son virus de ARNss (−) que se hallan generalmente en artrópodos o roedores, aunque ciertos miembros de esta familia ocasionalmente pueden infectar a los humanos.

Los Bunyaviridae son trasmitidos por artrópodos vectores como mosquitos, garrapatas o tábanos. La incidencia de la infección está estrechamente relacionada con la actividad del vector, ya que los virus son trasmitidos comúnmente en el verano. Por el contrario, los Hantaan se trasmiten por contacto con la orina del roedor.

Las infecciones en humanos por ciertos virus como el de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo se hallan asociadas con altos niveles de morbilidad y mortalidad, por lo que el manejo de estos virus debe llevarse a cabo en un laboratorio de bioseguridad de nivel 4. Por supuesto que los anticuerpos desempeñan un papel importante en la disminución de los niveles de viremia.

La familia Bunyaviridae contiene los géneros que se mencionan en el cuadro 17.1.

Todos estos géneros infectan vertebrados, excepto los Tospovirus, los cuales infectan únicamente artrópodos y vegetales.

Cuadro 17.1. Géneros de la familia Bunyaviridae.

Género	*Especies*
Hantavirus	Hantaan
Nairovirus	Dugbe
Orthobunyavirus	Bunyamwera
Phlebovirus	Valle de Rift
Tospovirus	Marchitamiento del tomate

Morfología

La morfología de los Bunyaviridae es algo parecida a la de la familia Paramyxoviridae; los viriones son envueltos, esféricos, la partícula es aproximadamente de 120 nm y consiste de cuatro proteínas: el nucleocápside (N), las dos glucoproteínas de la superficie (G1 y G2) y la ARN polimerasa.

Ambas glucoproteínas expresan regiones que pueden ser neutralizadas por anticuerpos y se piensa que están relacionadas en la unión a las células blanco. Hasta la fecha no se conocen los receptores celulares específicos (fig. 17.1). En el cuadro 17.2 se menciona la estructura del virión.

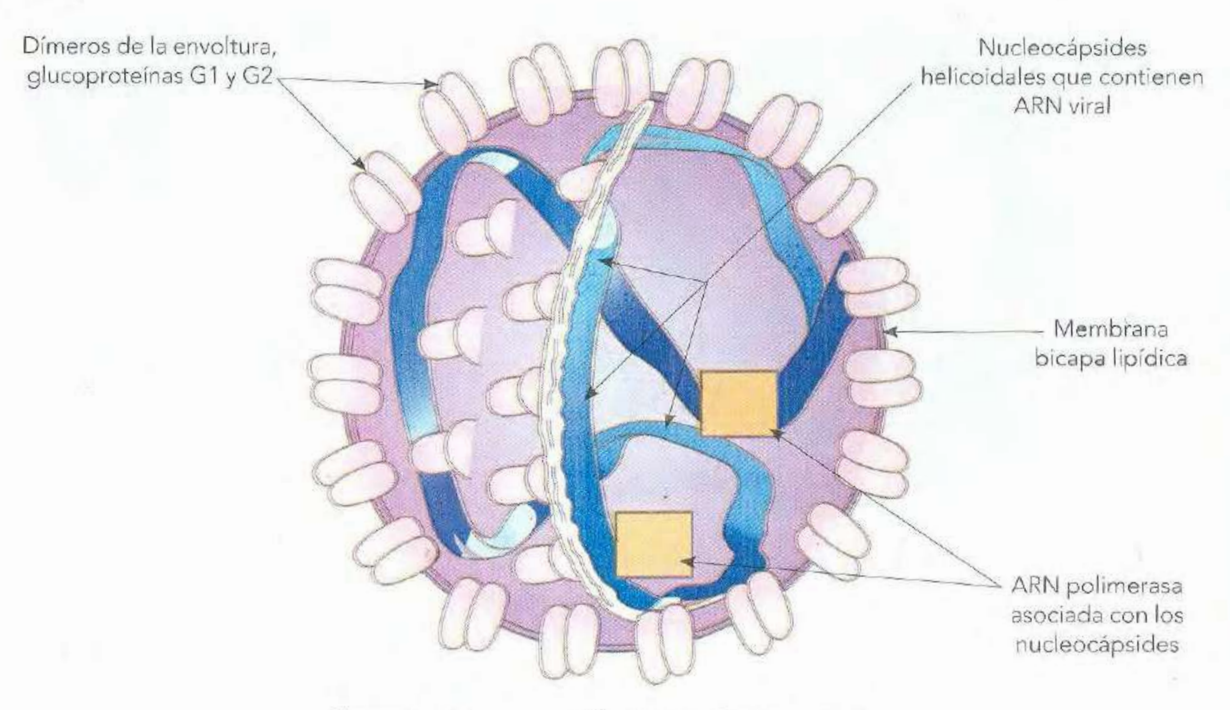


Figura 17.1. Representación estructural del virus Hantaan.

Cuadro 17.2. Estructura del virión.

Diámetro	80-120 nm
Morfología	Esférica
Envoltura	Sí está presente
Glucoproteínas en la superficie	G1 y G2
Arreglo en la superficie	Heterodímeros; arreglados en la superficie en un patrón diagonal en virus Hantaan y Phlebovirus y al azar en Orthobunyavirus, Nairovirus y Tospovirus
Morfología del nucleocápside	Tres nucleocápsides (L, M y S); helicoidales

Genoma

El genoma consiste de tres segmentos de ARN de una sola banda (S, M y L) de polaridad negativa, en una formación helicoidal dentro del virión.

El segmento L encifra a la ARN-polimerasa, la cual es necesaria para la replicación del ARN viral. El segmento M encifra a las glucoproteínas virales que se proyectan desde la superficie y ayudan al virus a unirse y penetrar en la célula huésped. El segmento S encifra a la proteína del nucleocápside (N).

Los segmentos L y M son de sentido negativo. En el caso del género Phlebovirus, el segmento S es de ambos sentidos. O sea que el segmento S encifra una proteína N en un sentido negativo y una proteína no estructural en sentido positivo.

Replicación viral

El arreglo *ambisense* requiere dos rondas de transcripción, en la primera, el ARN de sentido negativo es transcrito para producir un ARNm y un intermediario replicativo completo. A partir de este intermediario se forma un ARNm subgenómico, que encifra a una pequeña proteína no estructural, mientras que la polimerasa producida desde un

principio puede ahora replicar el ARN completo para fabricar genomas virales.

El ARN de los Bunyavirus se replica en el citoplasma, mientras que las proteínas virales transitan a través del retículo endoplásmico (ER) y el aparato de Golgi. Los viriones maduros salen del aparato de Golgi dentro de vesículas que son transportadas a la superficie celular.

Los virus Hantaan son segmentados de ARN que pertenecen al género Hantavirus de la familia Bunyaviridae. Estos virus se mantienen en varios reservorios de roedores, los cuales están persistentemente infectados, pero sin los síntomas de la enfermedad.

El primer virus aislado fue en Corea en 1976 y se le denominó entonces como virus Hantaan, porque fue a orillas del río Hantaang donde ocurrieron las primeras infecciones documentadas. Se han identificado varios tipos más del género Hantavirus como agentes etiológicos de ambas enfermedades, todos los cuales pertenecen a la familia Bunyaviridae.

Cada tipo de virus Hantaan tiene cepas diferentes asociada a especies distintas de ratón silvestre de la familia de los Cricétidos, entre los cuales están los del género Oligoryzomys (ratones colilargos), especialmente en Argentina y Chile, pero distribuido hasta México; o los del género Oryzomys (ratones de arrozal, ratón de panza blanca) en el suroeste de Estados Unidos. Otros potenciales trasmisores en América son los géneros Peromyscus (ratón venado, ratón pies blancos), en el oeste de Estados Unidos.*

Los virus Hantaan son trasmitidos a partir de la orina y las heces contaminadas de roedores infectados y causan dos importantes enfermedades:

a) Fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS).
b) Síndrome pulmonar (HPS).

Se han identificado cuatro virus como responsables del síndrome renal (cuadro 17.3).

* Es frecuente la confusión entre Hantavirus (grupo genérico) con virus Hantaan (una especie viral). Ocurre generalmente que, por un error de traducción, se hace entender al grupo biológico Hantavirus como "virus Hanta", lo cual no existe. Lo que sí existe es el virus Hantaan (o HTNV, por sus siglas en inglés), uno de los tantos virus ARN agrupados en el género Hantavirus. Es común encontrar este tipo de error en la bibliografía castellana, muchas veces expresado por no concordancia de número, considerando Hantavirus como un sustantivo singular, o haciendo mención de un virus Hanta, cuando corresponde a la denominación Hantavirus.

Cuadro 17.3. Virus que causan el síndrome renal.

Virus	*Qué lo trasmite*
Hantaan	Ratones de campo (*Apodemus agrarius*)
Seoul	Ratas (*Rattus rattus* y *R. norvegicus*)
Puumala	Varios roedores silvestres

El virus Dobrava lo trasmiten otras especies de ratones de campo (fig. 7.2).

Los *Hantavirus* sp son muy vulnerables al aire libre y aún más a la luz del Sol, expuestos a dicha luz sobreviven sólo dos horas. Por tanto, los lugares cerrados como bodegas, alacenas, cuevas, casas abandonadas y/o departamentos son los sitios más comunes de contagio.



Figura 17.2. Virus Hantaan visto mediante micrografía electrónica.

Cada año se notifican en el mundo entre 150 000 a 200 000 casos de fiebre hemorrágica por virus Hantaan, de los cuales cientos de miles del tipo HFRS han sido reportados en toda Euroasia, mientras que cientos de HPS en países de Norte y Sudamérica (México, Brasil, Bolivia, Argentina, Paraguay y Chile. En 2006, en Colombia, se reportaron posibles fallecimientos por virus Hantaan, pero más tarde se estableció que eran infecciones por Rickettsias.

Debido a que los roedores actúan como un reservorio natural para los Hantavirus y las infeccio-

nes de humano a humano son poco comunes, la comprensión de la ecología de los virus Hantaan dentro de su ámbito natural es importante para prevenir y controlar el brote de tales enfermedades.

La aplicación de la técnica de PCR ha permitido la amplificación de los genomas virales a partir de pequeñas cantidades de tejidos humanos y de roedores. La comparación de varios genomas de virus Hantaan de diferentes especies de roedores ha mostrado una clara correlación entre las especies del roedor y el genotipo del virus, sugiriendo que los virus Hantaan han coevolucionado con sus huéspedes naturales (roedores) por >20 millones de años, o sea, mucho antes de que aparecieran los primeros hombres.

Sin embargo, no está claro cómo los virus Hantaan existen dentro de un reservorio de roedores y particularmente cómo establecen una infección permanente. En el laboratorio se ha demostrado experimentalmente con ratas y ratones que un animal recién nacido desarrolla una infección persistente, mientras que un animal adulto desarrolla una infección transitoria y se recupera totalmente.

Contrariamente, otras investigaciones en el medio natural han demostrado que los virus se trasmiten entre animales adultos por medio de heridas y desarrollan una infección persistente. Esta discrepancia podría explicarse por la supresión del sistema inmune en los roedores adultos que viven en su ambiente natural, lo cual los lleva a la persistencia del virus, a diferencia de los roedores adultos del laboratorio con un sistema inmunológico intacto, en los que la infección puede ser eliminada. Estos resultados tendrán que investigarse con más detalle para llegar a una explicación satisfactoria.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas que presenta esta enfermedad están muy relacionados con la gripe, por lo cual se hace difícil el reconocimiento de una infección por el virus del género Hantaan (HTNV) como tal. Su sintomatología es la siguiente: dolores musculares, fiebre, migraña, tos, náuseas o vómito, diarrea, dolor abdominal. Algunos órganos paran sus funciones. Existe dificultad respiratoria, causada por la acumulación de fluidos en los pulmones, y puede ocasionar dificultad para respirar o provocar paro respiratorio.

Prevención

La prevención del contagio se logra limpiando frecuentemente y asoleando las casas y bodegas; usando tapabocas cuando se deba ingresar, trabajar o manipular objetos en lugares cerrados u oscuros, destapar cajas o extraer elementos de ellas o de sitios donde han estado almacenados y lavando todo objeto que se adquiera o cuya procedencia se desconozca.

La envoltura característica de los virus Hantaan los hace sensibles a la mayoría de los desinfectantes comunes (hipoclorito diluido, detergentes, etc.), por lo que basta la aplicación de uno de estos productos para inactivarlos.

BIBLIOGRAFÍA

Elliott, R. M. (dir.), *The Bunyaviridae*, Plenum Press, Nueva York, 1996.

Elliott, R. M., Schmaljohn, C. S. y Collett, M. S., "Bunyaviridae genome structure and gene expression", *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 169:91-142, 1991.

Liu, D. Y., Tesh, R. B. y Travassos Da Rosa, A. P., "Phylogenetic relationships among members of the genus Phlebovirus (Bunyaviridae) based on partial M segment sequence analyses", *J. Gen. Virol.*, 84:465-473, 2003.

Nichol, S. T., "Bunyaviridae", *Fields Virology*, 4a. ed., D. M. Knipe y P. Howley (dirs), págs. 1603-1633, Lippincott, Williams and Wilkins, Filadelfia, 2001.

Schmaljohn, C. S. y Hooper, J. W., "Bunyaviridae: The viruses and their replication", en *Fields Virology*, 4a. ed., D. M. Knipe y P. Howley (dirs.), págs. 1581-1602, Lippincott, Williams and Wilkins, Filadelfia, 2001.





18 Rhabdovirus

VIRUS DE LA RABIA Y ESTOMATITIS VESICULAR

VIRUS DE LA RABIA

El virus de la rabia pertenece a la familia Rhabdoviridae. Es un grupo que infecta animales y plantas. Entre los animales están insectos, peces y mamíferos, incluidos los humanos. En los vegetales se suele trasmitir por artrópodos, como áfidos, saltamontes, moscas negras y mosquitos.

Estos virus presentan una forma alargada parecida a una bala y poseen un genoma de ARN de una sola banda, de sentido negativo, por lo que se incluyen en el grupo V de la Clasificación de Baltimore.

En esta familia se incluyen el virus de la rabia (RaV) y el virus de la estomatitis vesicular (UsV). Este último es el Rhabdovirus prototípico y mejor estudiado, puesto que es fácil de cultivar en el laboratorio y es el modelo preferido para estudiar la biología de los Rhabdovirus y de los mononegavirales en general. Los géneros de esta familia se mencionan en el cuadro 18.1.

Cuadro 18.1. Género de la familia Rhabdoviridae.

Nombre científico	*Nombre popular*
Cytorhabdovirus	De la necrosis amarilla de la lechuga
Ephemerovirus	De la fiebre efímera bovina
Lyssavirus	De la rabia
Novirhabdovirus	De la necrosis hemopoyética infecciosa en los peces como el salmón y la trucha
Nucleorhabdovirus	Del enanismo amarillo de la papa
Vesiculovirus	De la estomatitis vesicular

Esta familia contiene únicamente dos especies de virus que infectan a los humanos, los cuales son: el virus de la rabia (RV), que pertenece al género Lyssavirus, y el virus de la estomatitis vesicular (VSV), del género Vesiculovirus. Adicionalmente, se conocen un gran número de virus que todavía no se han incluido en algún género.

En este capítulo nos ocuparemos únicamente de estos dos tipos de virus en humanos.

La rabia es una enfermedad zoonótica causada por un virus trasmitido al ser humano por animales infectados, domésticos o salvajes, a través de un contacto estrecho con la saliva mediante mordeduras o por arañazos.

Los mapaches, zorros, murciélagos, perros y lobos salvajes, lo mismo que el ganado, los caballos y los ciervos, también pueden infectarse y trasmitir el virus a otros animales o al ser humano, pero afortunadamente sucede en pocas ocasiones.

En el caso de las ratas, la trasmisión de la rabia es extremadamente rara, no porque tengan una mordida seca, o sea, sin saliva, sino porque las ratas no sobreviven al ataque de un animal rabioso ni a la rabia.

El número de mordeduras y su localización en el cuerpo (cuello y región cefálica) afectan el periodo de incubación. La aparición de los síntomas puede tomar de 30 a 90 días, pero se presentan casos de periodos más cortos, hasta de siete días.

La enfermedad está presente en casi todos los continentes, pero la mayoría de las muertes humanas (más de 95 %) se registran en África y Asia. Una vez que aparecen los síntomas la enfermedad es mortal y en el humano es una de las más letales que se conocen llegando a alcanzar un índice de fatalidad cercano a 100 %. Además de ser mortal, los síntomas son terribles.

La estrategia más eficaz para prevenir la *rabia humana* a nivel mundial consiste en eliminar la *rabia canina* a través de la vacunación de los animales.

La rabia ya existía desde mucho antes de la era cristiana, sobre todo a partir de los primeros escritos que la registran en el *Código de Eshnunna*, alrededor de 1930 a. C. (la población de Eshnunna estuvo localizada en Ur, al norte del río Tigris), documento en el cual se dicta que el dueño de un perro con síntomas de rabia, debía tomar las medidas preventivas para evitar que el animal mordiese a una persona y, en caso contrario, recibiría una multa muy alta.

El virus de la rabia es un miembro del género Lyssavirus que pertenece al orden de los mononegavirales, con genomas de ARN de una sola banda negativa. El genoma encifra a cinco proteínas designadas como sigue:

- Nucleoproteína (N).
- Fosfoproteína (P).
- Proteína matriz (M).
- Glucoproteína (G).
- Polimerasa (L).

El orden y el tamaño relativo de los genes en el genoma se muestran en la figura 18.1. El arreglo de estas proteínas y el genoma de ARN determinan la estructura del virus de la rabia.

El genoma total del ARN consiste de 11 000-15 000 nucleótidos y está fuertemente encapsulado por la nucleoproteína.

Morfología

Los viriones de la rabia tienen forma de bala, y son aproximadamente de 180 nm de largo por 75 nm de ancho con una superficie cubierta de garfios de 10 nm formados de glucoproteínas (fig. 18.2).

Todos los Rhabdovirus tienen dos principales componentes estructurales:

- Un núcleo de ribonucleoproteína helicoidal (RNP).
- Una envoltura de glucoproteína que forma aproximadamente 400 púas triméricas.

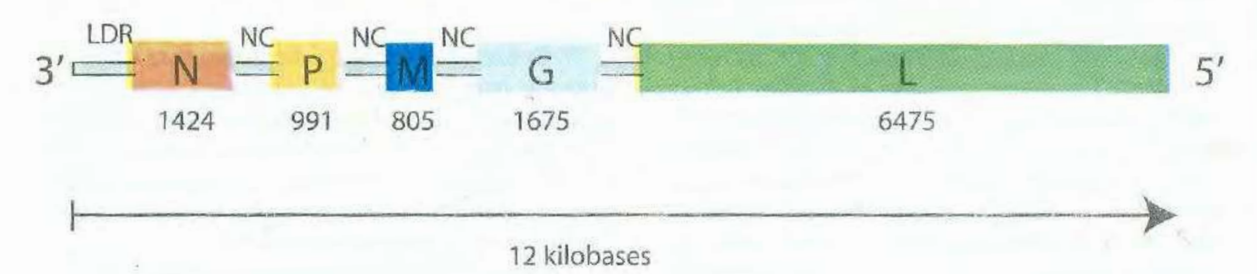


Figura 18.1. El genoma del virus de la rabia es de ARN de una sola banda antisentido, no segmentado, de aproximadamente 12 kb. Tiene una secuencia líder (LDR) de aproximadamente 50 nucleótidos, seguida de los genes N, P, M, G y L.

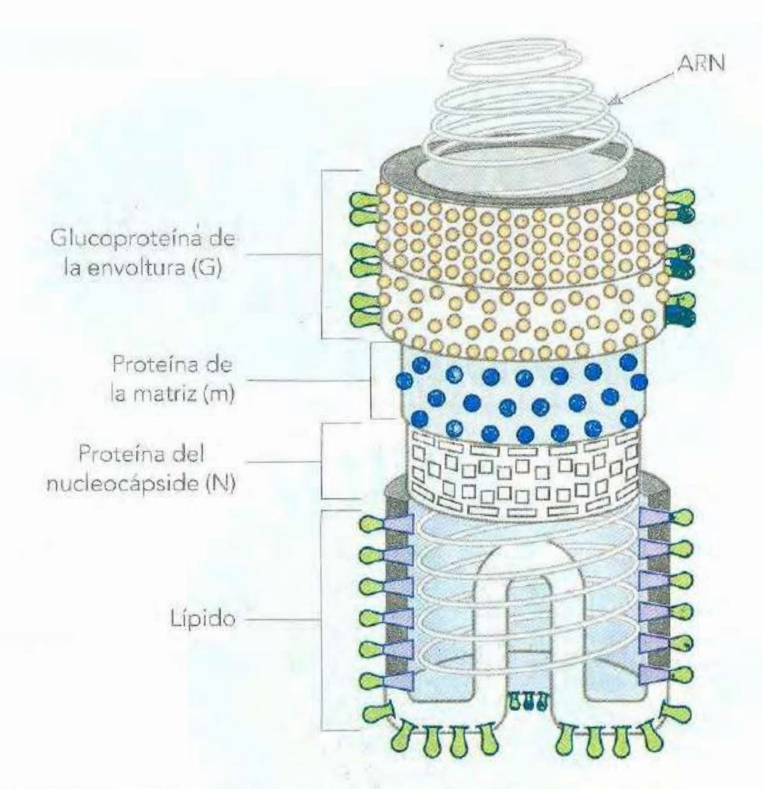


Figura 18.2. Representación del virión de la rabia, deducido a partir del análisis de proteínas y microscopia electrónica. (Tomado de Steven K. Vernon, de Wyeth-Ayerst Research.)

El nucleocápside es infeccioso y tiene actividad de transcriptasa (fig. 18.3).

En el interior de la partícula está el ARN, asociado en toda su longitud a proteínas N, que lo protegen. Esto resulta esencial para el funcionamiento del virus, ya que si el ARN no está asociado a estas proteínas, no se produce la replicación.

Hay, además, otras proteínas como la ARN-Pol (L), la fosfoproteína (P) y la proteína de la matriz (M), que ponen en contacto al cápside (proteína N) con las proteínas de la envoltura (G), y que son trímeros con forma de garfio inmersos en la bicapa lipídica (fig. 18.4).

Ciclo replicativo

El ciclo viral comprende los 13 pasos siguientes:

Después de que el virión se adsorbe a la membrana de un hospedero específico (paso 1) el virus penetra por pinocitosis en el citoplasma de la célula hospedero (paso 2).

Ahora, una proteína de la membrana del endosoma bombea protones del citosol al interior, resultando en una disminución del pH, lo cual induce a un cambio conformacional en la glucoproteína viral, permitiendo la fusión de la envoltura con la bicapa lipídica de la membrana endosomal y la liberación del nucleocápside al interior del citosol (pasos 3 y 4) (véase fig. 18.5).

Ahora, a partir del paso 4 continúan los tres siguientes: el 5, el 6 y el 7. La ARN polimerasa viral utiliza los ribonucleósidos trifosfatos en el citosol para replicar el genoma de ARN viral (paso 5) y en el paso 6 sintetiza los ARNm virales. En el paso 7, uno de los ARNm virales encifra la glucoproteína viral (azul), insertada en el lumen del retículo endoplásmico (ER) y se sintetiza sobre los ribosomas unidos al ER.

La glucoproteína formada en el paso 7 entra en el aparato de Golgi (paso 8) y las vesículas con glucoproteína madura se funden con la membrana plasmática (paso 9).

Por otra parte, otros ARNm virales se trasladan a los ribosomas del hospedero para sintetizar la

Envoltura (membrana)
Proteína de la matriz
Glucoproteína
a)
Ribonucleoproteína

b)
ARN
Envoltura
(membrana bicapa)
Proteína de la matriz
Ribonucleoproteína

Figura 18.3. Estructura básica longitudinal del virus de la rabia (*a*); puede verse un corte transversal con las capas concéntricas: la bicapa de la envoltura, la proteína M y el ARN genómico firmemente enrollado (*b*).

proteína matriz, la proteína del nucleocápside y la ARN polimerasa viral (paso 10).

Estas proteínas son ensambladas con el genoma de ARN viral (rojo oscuro) dentro de los nucleocápsides de la progenie (paso 11), que se asocian con la glucoproteína en la membrana plasmática (paso 12).

La membrana se pliega alrededor del nucleocápside, formando una "yema" ("bud"), que finalmente es liberada como un nuevo virión (paso 13) (fig. 18.5).



Figura 18.4. Virus de la rabia visto mediante microscopia electrónica. (75 × 100 nm aproximadamente). Sobre la superficie viral se pueden apreciar las proyecciones como pequeños garfios.

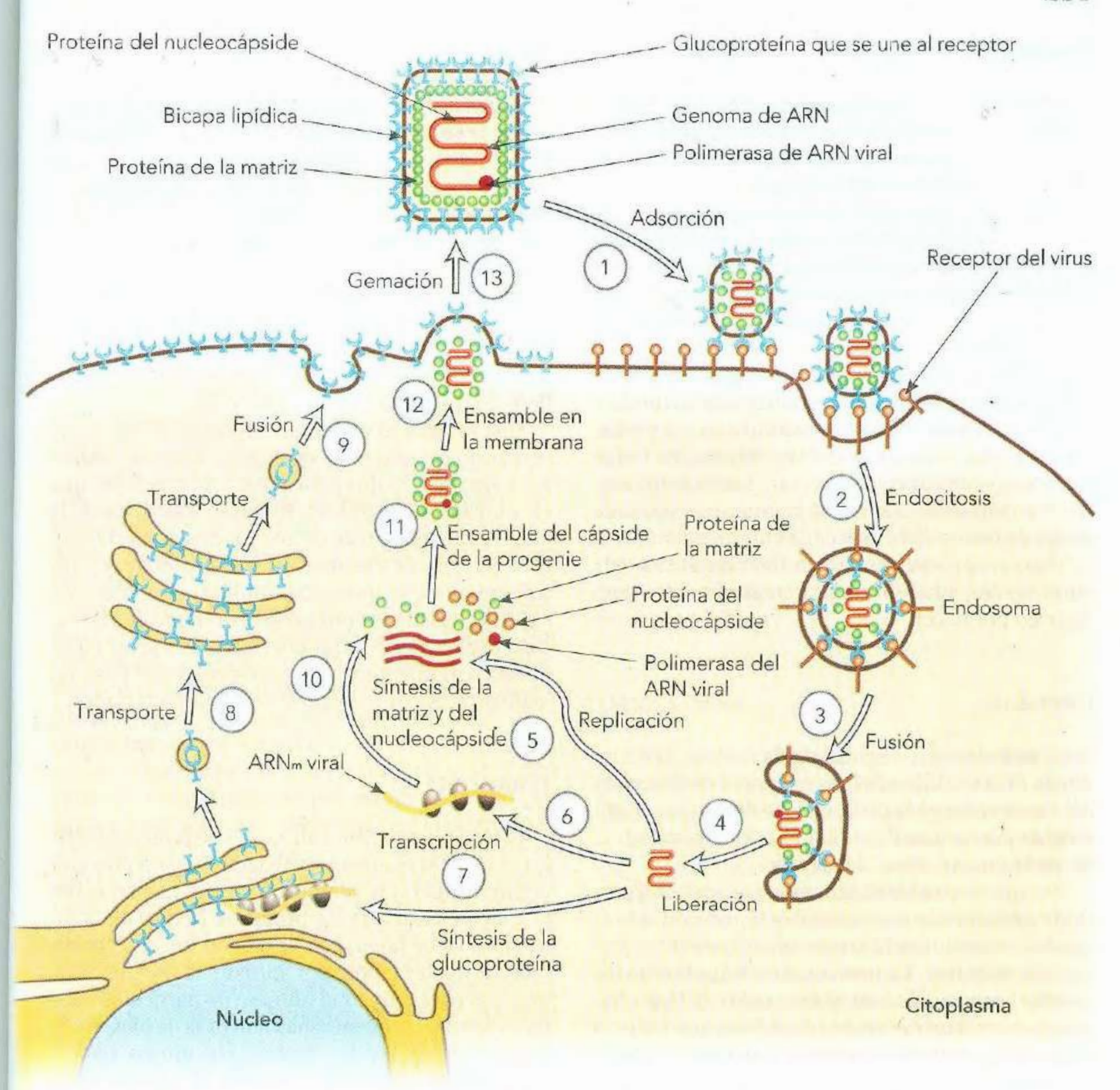


Figura 18.5. Los 13 pasos del ciclo de replicación viral de la rabia, que tiene un genoma de ARN de una sola banda. Los componentes estructurales de este virus se mencionan en la parte superior.

Proceso de la infección

Desde el principio, por medio de una herida, el virus de la rabia viaja rápidamente a lo largo de caminos neuronales del hospedero hacia el sistema nervioso central. Desde allí, los virus se expanden hacia otros órganos, como las glándulas salivales en tejidos bucales y mandibulares que reciben elevadas concentraciones virales.

La transferencia del virus hacia la glándula salival y su inducción para una conducta agresiva en el hospedero animal aumentan al máximo las oportunidades de una infección en el nuevo hospedero.

Manifestaciones clínicas

Las primeras manifestaciones de la rabia son de carácter seudogripe (fiebre, cefalea y fatiga); posteriormente, se afectan el aparato respiratorio y el sistema nervioso central y el digestivo.

Enseguida, comienzan los síntomas de intolerancia táctil, auditiva y visual, algunas veces referidos como "hidrofobia", ya que los pacientes sienten gran adversidad a la sensación de agua en su boca y sobre su piel, y además, desarrollan insomnio y alucinaciones.

En la fase crítica predominan los signos de hiperactividad (rabia furiosa) o parálisis (rabia muda). Ambas formas acaban progresando hacia la parálisis completa, seguida de coma y muerte, en todos los casos generalmente por insuficiencia respiratoria. Sin cuidados intensivos, la muerte se produce en los primeros siete días de la enfermedad.

Una vez que el virus ha infectado el sistema nervioso central y los síntomas han progresado, queda poco por hacer.

Diagnóstico

El método para diagnosticar la rabia es por medio de PCR o cultivo del virus a partir de muestras del cerebro después de la muerte del sujeto. También se puede hacer un diagnóstico con muestras de piel tomadas antes del deceso.

Aunque es posible elaborar un diagnóstico a partir de muestras de saliva, orina y líquido cefalorraquídeo, no resultan suficientemente sensibles este tipo de muestras. La presencia de "cuerpos de inclusión" conocidos como corpúsculos de Negri tiene un valor diagnóstico de 100 % para la presencia de la rabia, pero solamente se hallan en 20 % de los casos.

Un diagnóstico diferencial, en el caso de sospecharse la presencia de rabia, debe incluir desde el principio alguna otra causa de encefalitis, particularmente debida a una infección por Herpesvirus, Enterovirus y Arbovirus; por ejemplo: virus del Nilo Occidental, virus de la encefalitis de St. Louis, virus Powassan, virus de la encefalitis California, virus La Crosse y virus de la encefalitis equina.

Los factores epidemiológicos (estacionales, geográficos y la edad del paciente), así como un historial de viajes y posible exposición a mordeduras por roedores o piquetes de garrapatas, pueden ayudar a elaborar un buen diagnóstico del paciente.

Prevención

Anteriormente, casi todo caso de infección por rabia, resultaba fatal, hasta que Louis Pasteur y Émile Roux desarrollaron la vacuna en 1885. La vacuna original se obtuvo a partir de conejos infectados de los cuales se obtenía el tejido nervioso debilitado por medio de la deshidratación durante cinco a 10 días.

Vacunas parecidas, a partir de tejido nervioso, todavía están en uso en algunos países, pero ahora hay nuevas vacunas como las obtenidas de células humanas diploides (HDCV), las de embrión de pollo y las de células Vero purificadas.

Una vacuna recombinante, llamada V-RG, se ha empleado exitosamente en Bélgica, Francia, Alemania y Estados Unidos para evitar los brotes de rabia en animales silvestres. En Estados Unidos, desde la amplia vacunación de perros y gatos domésticos y el desarrollo de vacunas humanas efectivas y un tratamiento con inmunoglobulina, el número de muertes registradas por rabia disminuyó de 100 casos anuales a uno o dos por año, y la mayor parte debida a mordeduras por murciélagos que pasaron inadvertidas por la víctima y no fueron tratadas.

Tratamiento

El tratamiento conocido como de profilaxia posexposición es altamente satisfactorio para prevenir la enfermedad si se administra inmediatamente, por lo general dentro de los primeros 10 días de la infección. Debe lavarse la herida en forma exhaustiva con agua y jabón, por aproximadamente cinco minutos para reducir el número de partículas virales. Además, las membranas mucosas de ojos, nariz y boca deberán lavarse también con mucha agua.

La primera dosis con la vacuna de la rabia deberá administrarse tan pronto como sea posible, después de haber recibido el ataque por el animal rabioso y tendrá que continuarse con dosis adicionales en los días tercero, séptimo, decimocuarto y vigesimooctavo.

La vacunación por vía intramuscular en los adultos debe hacerse en el músculo deltoides, no en el área glútea y, en los niños, en la parte lateral del muslo.

Las vacunas (ya obsoletas), preparadas con tejido nervioso requerían múltiples inyecciones dolorosas en el abdomen empleando una larga aguja; ahora éstas se emplean únicamente en áreas remotas en India.

La rabia es totalmente tratable, siempre que el virus no haya invadido a las neuronas y esté solamente presente en tejidos de la piel o el músculo. Sin embargo, una vez que la infección se extiende a una neurona, el virus seguirá su camino hacia la médula espinal y de ahí al cerebro.

Trasmisión

Los perros siguen siendo los principales portadores de la rabia en África y Asia, y son los responsables de la mayoría de los casos humanos de rabia en todo el mundo, que suelen infectarse por mordeduras o arañazos.

En los países desarrollados la rabia persiste sobre todo en los animales salvajes y de éstos la enfermedad se trasmite a los animales domésticos y al ser humano, a través de la exposición a la saliva infectada.

En los últimos años la rabia de los murciélagos ha reaparecido como problema de salud pública en toda América y en Europa. En el 2003, en Sudamérica murieron por primera vez más personas de rabia por exposición a animales salvajes, sobre todo murciélagos, que por perros.

Actualmente se calcula que alrededor de 55 000 muertes de humanos se presentan cada año por rabia a nivel mundial, de los cuales 31 000 suceden en Asia y 24 000 en África, y una de las fuentes se debe a la reciente costumbre de adquirir animales como mascotas. Es así que en la ciudad de Beijing, en China, se ha implantado la política de tener un solo perro para controlar el problema.

Pero por otra parte, en India se ha informado que el índice de rabia en humanos es el más alto en el mundo, debido principalmente a los perros callejeros; y, en Vietnam, que ocupa el segundo lugar seguido por Tailandia, se informa que los perros rabiosos circulan por las calles.

Rabia en animales

Son tres las etapas de la rabia que se reconocen en los perros y otros animales:

a) *Primera etapa*. Es de un periodo de uno a tres días y se caracteriza por cambios en la conducta, que se conocen como etapa prodrómica.

b) *Segunda etapa*. Esta es excitatoria y se prolonga de tres a cuatro días; se le conoce como "rabia furiosa" por la tendencia del perro afectado, a morder cualquier objeto cercano.

c) *Tercera etapa*. Es la que causa parálisis por un daño en las neuronas motoras de las extremidades posteriores y problemas para tragar debido a la dificultad para mover los músculos faciales y de la garganta; finalmente, se presenta la muerte debido a un paro respiratorio.

Recientemente apareció un nuevo y diferente síntoma de rabia en las zorras, las cuales normalmente son en extremo precavidas, pero en estas condiciones parecen perder este instinto, de tal modo que visitan los caseríos y se acercan a la gente con actitud sumisa, pero no se sabe por cuánto tiempo les dura esta "euforia". Sin embargo, en este estado, dichos animales son un peligro, ya que su saliva y excreciones contienen el virus y su conducta es impredecible.

Datos y cifras

La rabia tiene amplia distribución mundial y causa más de 55 000 muertes al año, de las cuales aproximadamente 95 % se registran en África y Asia.

La mayoría de las muertes humanas se producen por mordeduras de perros, y de 30 a 60 % de las víctimas son menores de 15 años.

La limpieza de la herida y la inmunización, según las recomendaciones de la OMS, tan pronto como sea posible, permite prevenir la aparición de la rabia en prácticamente 100 % de las exposiciones.

Una vez que hayan aparecido los síntomas y los signos no hay tratamiento y la enfermedad es casi siempre mortal.

Virus de la estomatitis vesicular

El virus de la estomatitis vesicular (VSV) es de ARN, de la familia Rhabdoviridae, que infecta insectos y mamíferos, y a esta familia también pertenece el virus de la rabia.

La infección en humanos, por los virus de la estomatitis vesicular, se presenta en toda la América Tropical, en la que tiene particular importancia para los granjeros de ciertas regiones, donde puede infectar el ganado.

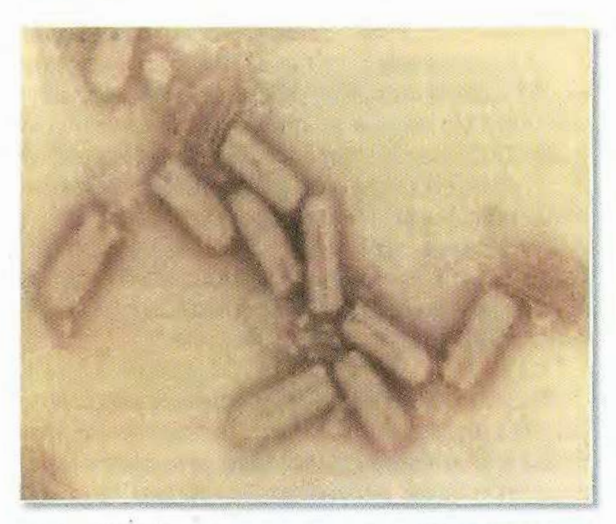


Figura 18.6. Virus de la estomatitis vesicular, del grupo V (−) ARNss. Pertenece al orden de los mononegavirales, a la familia Rhabdoviridae, y su nombre científico es Vesiculovirus.

Por otra parte, este virus es común en el laboratorio, donde se le estudian sus propiedades como de la familia Rhabdoviridae, así como desde el punto de vista de la evolución viral (fig. 18.6).

El VSV es un Arbovirus (el término Arbovirus es una abreviación que se da a los virus trasmitidos por artrópodos (*arthropod-borne virus*). Las infecciones se llevan a cabo en dos pasos:

- Infecciones citolíticas, de huéspedes mamíferos.
- Trasmisión por insectos.

El virus de la estomatitis vesicular (VSV) es el miembro prototípico del Vesiculovirus. Su genoma consiste de una molécula sencilla de ARN (−) que encifra las siguientes cinco principales proteínas: la glucoproteína G, la proteína grande L, la fosfoproteína P, la proteína matriz M y una nucleoproteína.

Las funciones de estas proteínas son:

a) La glucoproteína VSVG, que permite la entrada del virus mediante la unión a la célula huésped, donde es endocitado con la participación de la envoltura viral y la membrana endosomal.
b) La proteína VSVL, que al combinarse con la fosfoproteína cataliza la replicación del ARNm.
c) La proteína VSVM (229 aminoácidos), la cual es encifrada por el ARNm que tiene 831 nucleótidos. Esta proteína tiene la función de ensamblar la membrana del virus.

Después de la infección, la expresión del gen VSVG se estudia como modelo de la glucosilación en el retículo endoplásmico.

El VSV tiene actividad oncolítica, y de manera especial en el aniquilamiento de células tumorales infectadas. Recientemente, un virus atenuado de VSV, con una mutación en la proteína M, ha sido detectado con propiedades oncolíticas, capaces de aniquilar células cancerosas en un gran número de pacientes. Las investigaciones se encaminan a reducir el tamaño y la difusión del tumor de melanoma, cáncer pulmonar y de colon, así como ciertos tumores cerebrales.

BIBLIOGRAFÍA

Albertini, A. A., Schoehn, G., Weissenhorn, W. y Ruigrok, R. W., "Structural aspects of rabies virus replication", *Cell. Mol. Life Sci.*, **65(2)**:282-94, 2008.

Cotran, Ramzi S., Kumar, Viay, Fatso, Nelson y cols., *Robbers and Cotran pathologic basis of disease*, Elsevier Saunders, St. Louis, pág. 1375, 2005.

Dacheux, L., Reynes, J. M., Buchy, P. y cols., "A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens", *Clin. Infect. Dis.*, **47(11)**:1410-1417, 2008.

De Serres, G., Skowronski, D. M., Mimault, P. y cols., "Bats in the bedroom, bats in the belfry: Reanalysis of the rationale for rabies postexposure prophylaxis", *Clin. Infect. Dis.*, **48(11)**:1493-1499, 2009.

Dürr, S., Naïssengar, S., Mindekem, R. y cols., "Rabies diagnosis for developing countries", *PLoS neglected tropical diseases*, **2(3)**:206, 2008.

Finke, S. y Conzelmann, K. K., "Replication strategies of rabies virus", *Virus Res.*, **111(2)**:120-131, 2005.

Geison, G. L., "Pasteur's work on rabies: Reexamining the ethical issues diagnosis for developing countries", *Hastings Center Report*, 1978.

Jordan, Lite, *Medical Mystery: Only One Person Has Survived Rabies without Vaccine-But How?*, Scientific American, pág. 4, 2008.

Minagar, Alireza y Alexander J., Steven, *Inflammatory Disorders of the Nervous System: Pathogenesis, Immunology, and Clinical Management*, Humana Press, 2005.

Raux, H., Flamand, A. y Blondel, D., "Interaction of the rabies virus P protein with the LC8 dynein light chain", *J. Virol.*, **74(21)**:10212-10216, 2000.

"Recovery of a patient from clinical rabies-Wisconsin, 2004", *MMWR*, **53(50)**:1171-1173, 2004.

Reece, J. F. y Chawla, S. K., "Control of rabies in Jaipur, India, by the sterilization and vaccination of neighbourhood dogs", *Vet. Rec.*, 159:379-383, 2006.

Rotivel, Yolande, "Introduction (to excerpt of CDC article)", *www.fas.org.*, Federation of American Scientists, 2009.

Roy, A., Phares, T. W., Koprowski, H. y Hooper, D. C., "Failure to open the blood-brain barrier and deliver immune effectors to central nervous system tissues leads to the lethal outcome of silver-haired bat rabies virus infection", *J. Virol.*, **81(3)**:1110-1118, 2007.

Roy, A. y Hooper, D. C., "Lethal silver-haired bat rabies virus infection can be prevented by opening the blood-brain barrier", *J. Virol.*, **81(15)**:7993-7998, 2007.

Simpson, D. P., *Cassell's Latin Dictionary*, 5a. ed., Cassell Ltd., pág. 883, Londres, 1979.

Schoenstadt, Arthur, *Rabies Symptoms*, eMedTV, 2008.

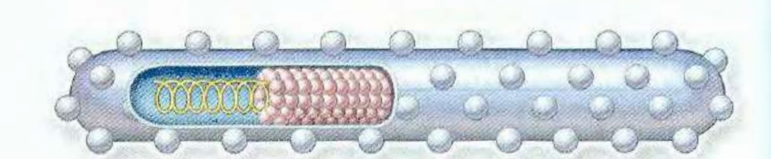
Srinivasan, A., Burton, E. C., Kuehnert, M. J. y cols., "Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients", *N. Engl. J. Med.*, 2009.

Srivastava, A. K., Sardana, V., Prasad, K. y Behari, M. "Diagnostic dilemma in flaccid paralysis following anti-rabies vaccine", *Neurol. India*, **52(1)**:132-133, 2004.

Taylor, D. H., Straw, B. E., Zimmerman, J. L. y D'Allaire, S., *Diseases of swine*, Oxford, Blackwell Publishing, 2006.

Willoughby, R. E., Tieves, K. S., Hoffman, G. M. y cols., "Survival after treatment of rabies with induction of coma", *N. Engl. J. Med.*, **352(24)**:2508-2514, 2005.

19



Filovirus

VIRUS DEL ÉBOLA Y DE MARBURGO

Estos virus pertenecen a la familia *Filoviridae*. Son los únicos miembros de dicha familia. El virus del Ébola es de ARN no segmentado el cual, junto con el de Marburgo, forman la familia de los Filovirus. Este grupo de virus se descubrió en 1967 cuando el de Marburgo se identificó como el agente etiológico de un brote de fiebre hemorrágica en Europa, al manipularse muestras de tejido de monos verdes importados de Uganda, África.

Los datos epidemiológicos de brotes recientes indican que es necesario un estrecho contacto para una eficiente trasmisión del virus del Ébola de un individuo a otro. A pesar de los esfuerzos considerables para identificar al reservorio natural de dichos virus, las especies del huésped son un enigma.

Aunque los primates no humanos han sido implicados como la fuente de introducción del virus, no se les considera como un reservorio, puesto que son susceptibles a la fiebre hemorrágica con una alta mortalidad parecida a la que ocurre en los humanos.

Se han detectado pequeñas diferencias genéticas entre los virus de Ébola-Zaire aislados hace 20 años en localidades separadas a una distancia de 1000 km una de otra, sugiriendo que más bien los factores ecológicos y no los genéticos son los que desempeñan un papel principal en los brotes de fiebre hemorrágica.

Virus del Ébola

Es uno de los más letales que infectan a los primates, tiene un índice de mortalidad que varía desde 53 hasta 88 %. Es endémico de África y de las islas Filipinas. Debido a su naturaleza altamente patógena, la investigación científica de este virus debe llevarse a cabo en un laboratorio de bioseguridad de nivel 4 (sida/VIH es de un nivel 2).

Las restricciones sobre su investigación científica ocasionan varios importantes vacíos en lo que se sabe y en lo que se ha publicado sobre este virus, resultando en una notable desinformación.

En 1976, el Ébola (nombrado así porque surgió en el río Ébola en Zaire) brotó en Sudán infectando a más de 280 individuos con una mortalidad de 53 %. Unos meses después, un segundo brote apareció en Yambuku, Zaire (Ébola-Zaire, EBOZ) con el más alto índice de mortalidad que ningún otro vi-

rus del Ébola (88 %), infectando a más de 300 individuos. Desafortunadamente, nunca pudo identificarse el reservorio.

Son cuatro las cepas conocidas hasta ahora (subtipos) del virus del Ébola: el virus del Ébola-Sudán, Ébola-Zaire, Ébola-Reston y Ébola-Cote d'Ivoire (Costa de Marfil).

El brote del Ébola-Sudán se presentó aproximadamente al mismo tiempo que el Ébola-Zaire. La variante Sudán tiene un índice de letalidad entre 50 a 60 %. El Ébola-Zaire fue el primer registro del virus del Ébola en el hombre y es el más letal de las cepas, con un índice de fatalidad entre 80 a 90 %. Se le aisló después del brote de Zaire, el cual ocurrió en 1976 (fig. 19.1).

La tercera cepa del Ébola (Ébola-Reston, EBOR) se identificó en 1989 cuando se importó un lote de monos infectados con una cepa asiática desde Mindanao, Filipinas, a Reston, Virginia, Estados Unidos. Afortunadamente, la poca gente que resultó infectada con EBOR nunca desarrolló la fiebre hemorrágica del Ébola. Esta cepa puede trasmitirse en forma aérea, pero afortunadamente no se ha probado que sea peligrosa para el hombre (figs. 19.2 y 19.3).

La última cepa conocida, la Ébola-Tai o Ébola-Cote d'Ivoire (EBO-CI) fue descubierta en 1994, cuando varios chimpancés murieron por este virus, pero afortunadamente la investigadora suiza que realizaba la necropsia en uno de esos chimpancés solamente quedó infectada.

Clasificación y taxonomía

Como ya se dijo, los virus del Ébola pertenecen a la familia Filoviridae, de ARN de una sola banda helicoidal, no segmentada, negativa, polimórfica, que tiene longitudes variables. Son difíciles de distinguir uno de otro y presentan reacciones cruzadas.

Este grupo de virus tiene la forma como de hilo o de una cuerda y es por esto que se les llama filovirus. El ARN es de una sola banda, que es donde reside toda su información genética, y se piensa que tiene uno de los mecanismos más primitivos de codificación genética (fig. 19.4).

Los viriones infecciosos del Ébola generalmente son de más de 92 nm de longitud, 80 nm de diámetro y tienen una membrana originada mediante gemación a partir de la célula huésped. El genoma del virus encifra una nucleoproteína, una glucoproteína, siete polipéptidos, una polimerasa y otras cuatro proteínas aún no designadas, las cuales están hechas a partir del ARNm poliadenilado, transcrito en la célula huésped por el virus de ARN.

Génesis patógena y tropismo del virus del Ébola

Después de trasmitirse a un nuevo huésped, el virus entra en la célula por medio de un mecanismo que aún no se conoce. Una vez dentro del citoplasma de la célula huésped, el filovirus se desnu-

Figura 19.1. Aspecto del virus del Ébola-Zaire. Esta es la primera micrografía electrónica tomada de dicho virus en octubre de 1976 por Frederick A. Murphy, del Center for Disease Control (160 000 ×).

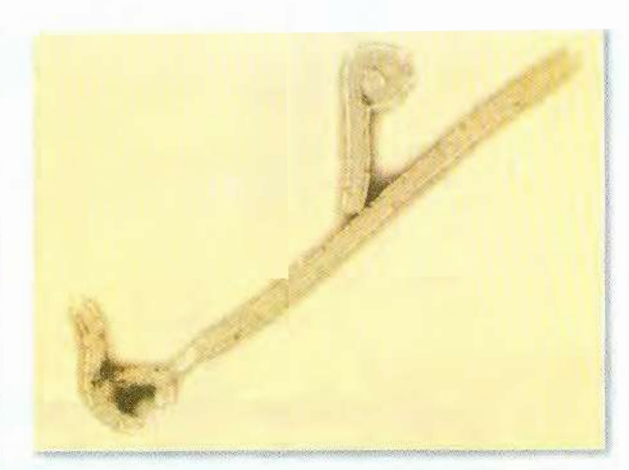


Figura 19.2. Micrografía electrónica del virus del Ébola-Reston tomada en el US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID) por Tom Geisbert.

MANILA
Calamba
Bataogas
Mindoro
Legaspi
Samar
Panay
Lloilo
Bacolod
Cebu
Leyte
Isla
Guimaras
Puerto
Princesa
N
W
E
S
Negros
Cagayan
de Oro
Butuan
Mar de Sulú
Ligan
Mindanao
Zamboanga
Davao

Figura 19.3. Mapa de Filipinas en el cual se mencionan las zonas de distribución de monos infectados con el virus del Ébola-Reston. Obsérvense los señalamientos en rojo.

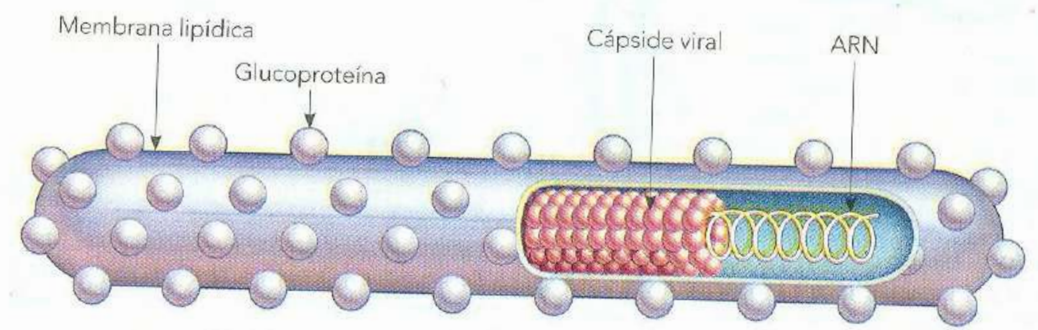


Figura 19.4. Esquema de un virus del Ébola envuelto por una membrana lipídica.

da a sí mismo y libera la enzima transcriptasa, que está contenida en el virión.

La transcriptasa transcribe el ARNss viral en el ARN + ss complementario. Este ARN de una sola banda positivo es el que se utiliza como molde para los nuevos genomas virales. Inmediatamente después de la infección la célula desarrolla inclusiones citoplásmicas que contienen el nucleocápside viral. Al salir el virus toma algo de la membrana celular para su envoltura (fig. 19.5).

No se tiene mucha información sobre la génesis patógena de los filovirus, pero en el caso del virus del Ébola se sabe que ataca a las células importantes en la función del tejido linfático. Se le encuentra en las células reticulares fibroblásticas entre el tejido conectivo debajo de la piel y en los nódulos linfáticos. Esto facilita al virus entrar rápidamente en la sangre y permitirle alterar el funcionamiento de los linfocitos de las vénulas endoteliales.

Parece que el virus infecta preferentemente a los fibroblastos de cualquier tipo (especialmente las células reticulares), pero también a los fagocitos mononucleares, a los monocitos y a los macrófagos. Las células endoteliales se infectan después de que el tejido conectivo que las rodea se ha dañado.

En general, las células epiteliales se infectan si están en contacto con otras que puedan amplificar el virus. Esto ocurre con los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas que están altamente vascularizadas. Lo mismo sucede con las células hepáticas y las adrenales, ya que tienen un retículo fibroblástico como principal tejido conectivo, con fagocitos mononucleares cercanos a la interfase celular, sangre-epitelio.

Trasmisión

Todavía no se tiene un conocimiento seguro sobre cómo los primates contraen los Filovirus en el medio natural. Los casos de tipo secundario de infección por Filovirus han sido por el contacto con sangre contaminada, órganos, semen u otras secreciones del cuerpo.

En los humanos, el Ébola se trasmite por contacto con los líquidos corporales y/o tejidos. Existe evidencia de una posible ruta respiratoria para la trasmisión en primates no humanos. En los humanos puede haber resistencia a la trasmisión por esta vía, ya que no tienen los receptores apropiados.

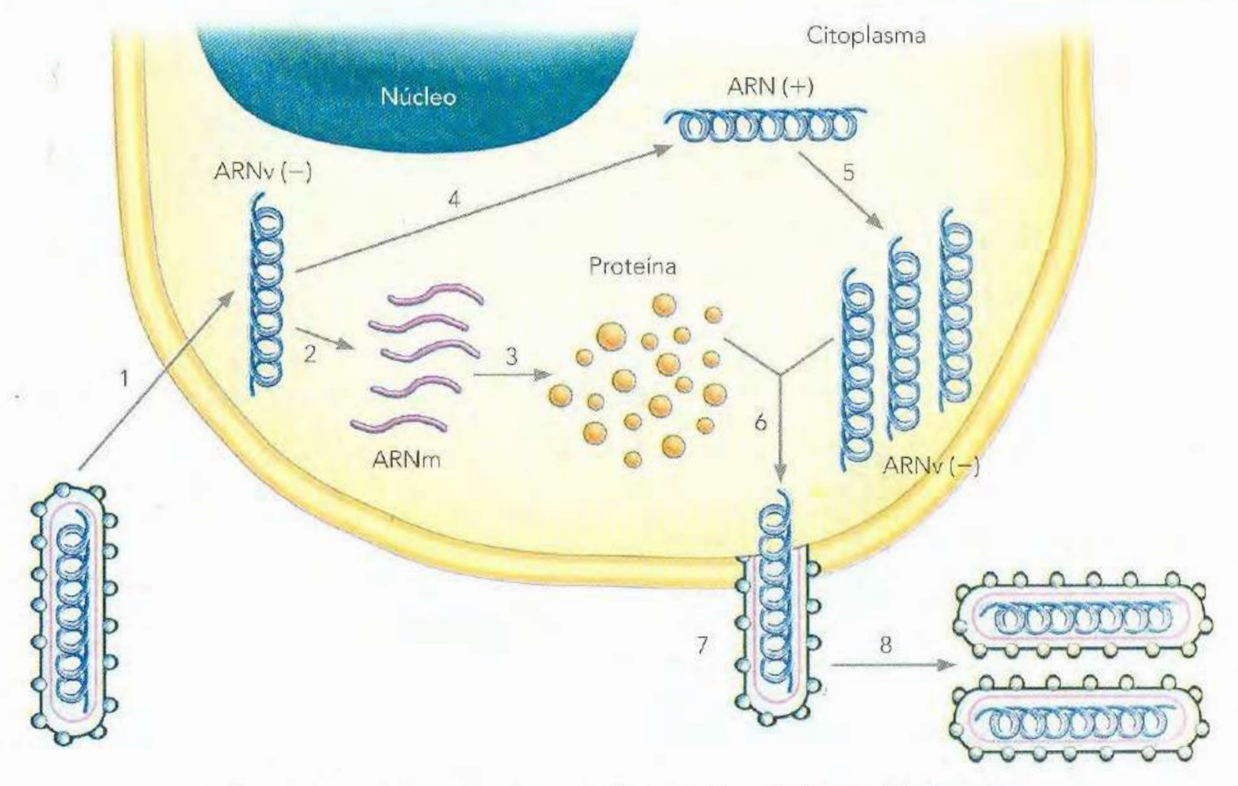


Figura 19.5. Replicación del virus del Ébola en el interior de una célula hospedera.

Brotes del Ébola en el Parque Nacional Tai

El Parque Nacional Tai, con una extensión de 436 000 hectáreas, es el último y más grande bosque tropical lluvioso en la franja de África Occidental y se localiza en el Suroeste de Costa de Marfil (Cote d'Ivoire) cerca del límite con Liberia. Se le clasifica como reserva de la biosfera y es único por su diversidad biológica y por sus numerosas especies endémicas (fig. 19.6).

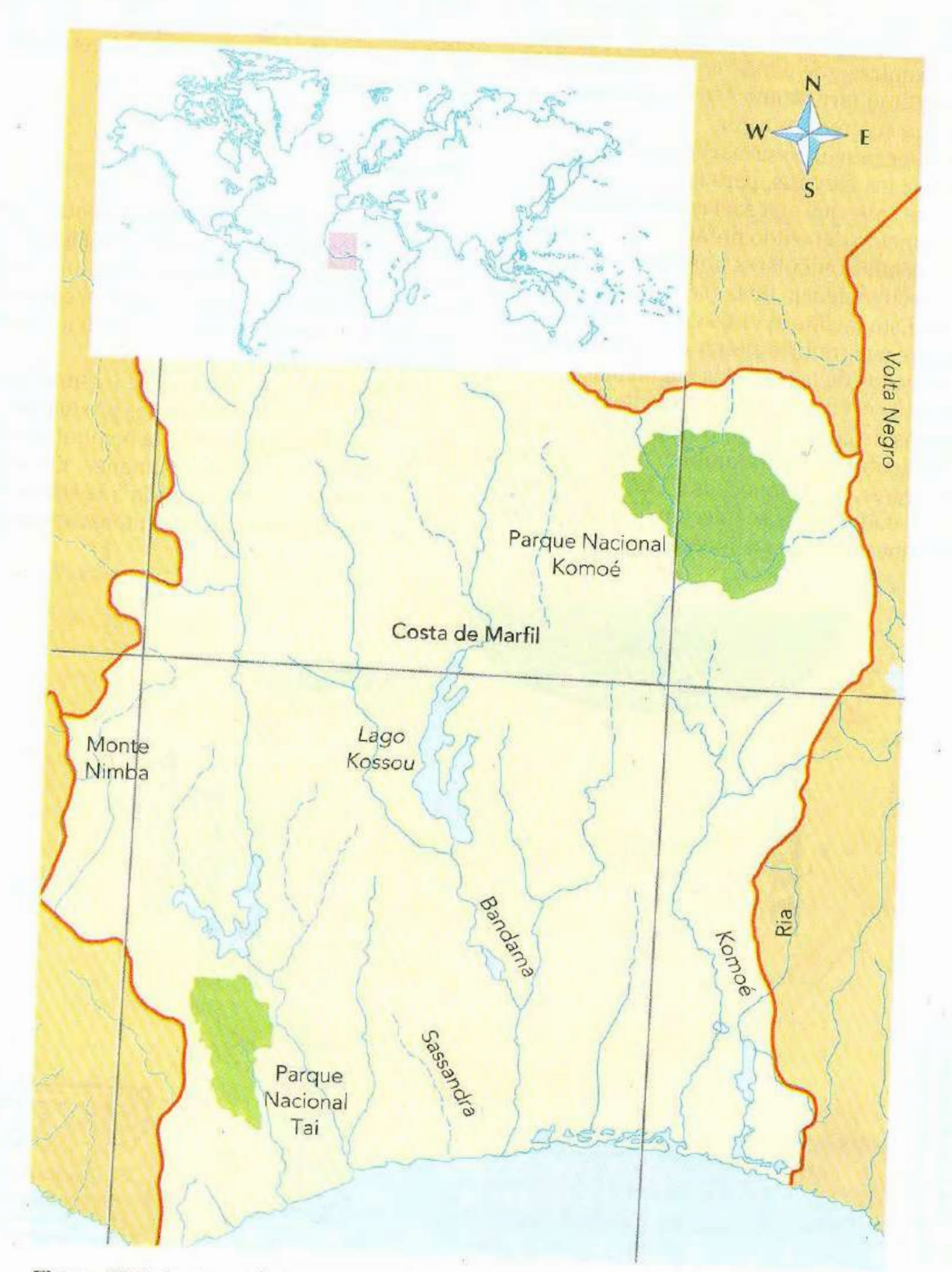


Figura 19.6. Brotes del Ébola en Cote-D'Ivoire. (Imagen adaptada de la *Enciclopedia Británica.*)

Cientos de chimpancés y monos Western Red Colobus (*Colobus badius*) viven en este parque, en el cual existen árboles de 40 a 60 m de altura que sobresalen sobre otros de 30 m. La temperatura promedio es de 25 °C con una humedad constante; la precipitación pluvial promedio es de 1900 mm por año. Existen dos periodos de lluvia ligera: de diciembre a febrero (<70 mm/mes) y en agosto (140 mm).

El chimpancé común (*Pan troglodytes*) pertenece a una especie de los grandes simios y es el pariente más cercano al ser humano; su rama evolutiva se separó de la rama de los humanos hace aproximadamente 7 millones de años y comparte con nosotros 96 % de similaridad en la secuencia del ADN y casi toda la de nuestros genes (fig. 19.7).



Figura 19.7. Chimpancé común (*Pan troglodytes*).

Antecedentes generales sobre los chimpancés

Desde 1979 se han hecho estudios conductuales y ecológicos de los chimpancés en el parque Tai por un grupo de etólogos. Estos chimpancés ocupan un área aproximada de 27 km^2. Viven tanto en la tierra como en las ramas de los árboles. Su dieta es principalmente vegetariana, pero también comen artrópodos y algunos mamíferos (jóvenes babuinos, cerdos salvajes y monos Colobus).

Duermen en los árboles, en nidos hechos con ramas y hojas; son primates no humanos extravertidos, que viven en grupos de 15 a 80 miembros. Los adultos se acicalan el pelaje unos a otros y a los pequeños también, para eliminarse los parásitos.

Chimpancés infectados con el Ébola en Cote d'Ivoire

En especial un grupo de 80 chimpancés en el parque Tai ha sido objeto de estudio desde 1987, el cual se redujo a 32 individuos. Años después, en noviembre de 1994, se encontraron varios chimpancés muertos con síntomas obvios de hemorragia. En uno de ellos, que recientemente falleció, se hizo la prueba de ELISA en el Instituto Pasteur y resultó positiva para el virus del Ébola.

Las investigaciones señalaron que el factor de mayor riesgo fue el consumo de carne y que los chimpancés deben haberse infectado a partir de las presas de mamíferos que consumieron durante ese periodo.

Los murciélagos frugívoros son reservorios del virus del Ébola

Las especies de murciélagos que ingiere la gente de África Central no muestran síntomas de infección por Ébola, sin embargo, después de estudiar miles de pequeños vertebrados durante los brotes del Ébola en humanos y en grandes monos, entre los años 2001 y 2003 en Gabón y en la República del Congo, se hallaron pruebas de una infección asintomática para el virus en tres especies de murciélagos frugívoros, indicando que estos animales actúan como reservorios para este virus mortal* (fig. 19.8).

Cabe mencionar, además, que los brotes del Ébola en 2001 y 2005 estuvieron ligados a los brotes que devastaron a las poblaciones de gorilas locales y chimpancés. En total, 1030 animales fueron capturados, incluyendo 679 murciélagos, 222 aves y 129 pequeños vertebrados terrestres, los cuales se investigaron para encontrar pruebas de infección por el virus.

De los animales identificados se detectó la inmunoglobulina G (IgG) específica para el virus en el suero de tres diferentes especies de murciélagos (*Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* y *Myonycteris torquata*). Los principales órganos infectados fueron el hígado y el bazo. No se detectó ARN viral en el riñón, corazón o pulmón en estos animales después de una amplificación por PCR.

*Tomado de Eric M. Leroy, Brice Kumulungui, Xavier Pourrut y cols., *Nature*, **438**:575-576, 2005.

Gabón

República del Congo

Grand Etoumbi
Marzo, 2002

Etakangaye
Diciembre, 2001

Olloba
Diciembre, 2001

Medemba
Octubre, 2001

Ekata
Febrero, 2002

Ekata, noviembre, 2001

Mbanza
Diciembre, 2003

Mbomo
Febrero y junio, 2003

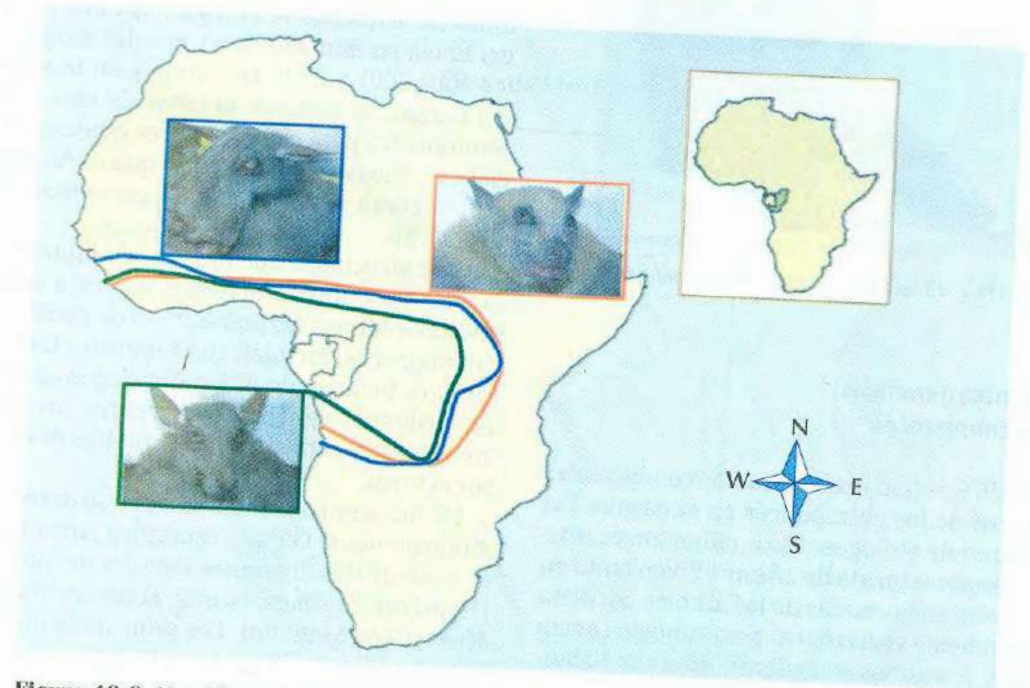
N
W E
S

Yembelengoye
Diciembre, 2002

Entsiami
Enero, 2002

Mvoula
Enero, 2003

a)



b)

Figura 19.8. Murciélagos frugívoros como potenciales trasmisores del virus del Ébola. Fechas y localidades de sitios de captura de estos animales (en azul) y de brotes del virus en humanos (estrellas) en Gabón y en la República del Congo (*a*); distribución geográfica al interior de las líneas coloreadas) de murciélagos frugívoros *Hypsignathus monstrosus* (línea azul), *Epomops franqueti* (línea roja) y *Myonycteris torquata* (línea verde) (*b*).

Fiebre hemorrágica por Ébola

La fiebre hemorrágica por Ébola (EHF), causada por el Ébola-Zaire, Ébola-Sudán y el Ébola-Cote d'Ivoire, se caracteriza por un conjunto de síntomas como fiebre, fatiga, dolor muscular, jaqueca y garganta irritada. Lo anterior es seguido por vómito, diarrea, rash, funciones limitadas del riñón y del hígado, así como sangrado interno y externo. La sangre comienza a fluir de todo el cuerpo durante las últimas etapas de la fiebre hemorrágica.

Respuesta inmune y defensas del huésped

Se sabe poco sobre la respuesta inmune a la infección. Los anticuerpos que se producen atacan principalmente las glucoproteínas de la superficie del virus. No se sabe si los anticuerpos para el Ébola-Sudán confieren inmunidad contra el Ébola-Zaire.

Reservorio-huésped natural

Existen varias teorías sobre el reservorio-huésped natural, pero ninguna ha sido identificada en forma concluyente. Las teorías prometedoras son los murciélagos e insectos.

Terapia

No existe a la fecha ninguna medicina que cure a los infectados por Ébola o Marburgo. Lo único que se puede hacer es brindarles cuidados de apoyo intensivo, ya que se deshidratan y requieren líquidos vía intravenosa.

Tratamientos experimentales prometedores para EHF (*Ebola hemorrhagic fever*) son:

- Suero de caballo anti-Ébola, ya que proteje experimentalmente a los babuinos infectados.
- Anticuerpos monoclonales preparados de médula de sobrevivientes del Ébola.
- Vacuna potencial contra el Ébola para cuyos.

En ratones que se utilizan como modelo para infecciones por el Ébola-Zaire se ha demostrado protección por una serie de análogos de nucleósidos que inhiben a la enzima hidrolasa de la S-adenosil homocisteína, cuando se administra a los dos días de la infección.

Prevención contra el Ébola

Toda investigación sobre el Ébola y Marburgo debe realizarse en un laboratorio de máxima seguridad biológica conocido como bioseguridad 4 (BSL4).

El virus del Ébola es estable y permanece infectivo a temperatura ambiente (20 °C), pero se destruye a 60 °C. Su infectividad se elimina mediante radiación gamma y ultravioleta, por solventes de lípidos (disuelve la membrana de lípidos externa), β-propiolactona, hipoclorito comercial (blanqueador) y desinfectantes fenólicos.

Vacuna contra el Ébola

Hasta ahora no existen vacunas contra el Ébola o Marburgo en humanos, solamente en el Howard Hughes Medical Institute se ha desarrollado una vacuna para animales de laboratorio y otra para Marburgo en monos.

Las restricciones sobre su investigación científica ocasionan varios importantes vacíos en lo que se sabe y en lo que se ha publicado sobre este virus, resultando en una notable desinformación.

El virus de Marburgo

El filovirus de Marburgo no es considerado como una cepa del Ébola; sin embargo, se parece bastante a los virus de éste y también causa fiebre hemorrágica severa.

El virus de Marburgo se descubrió primero en 1967 en Marburgo, Alemania, y después en otros sitios de Europa, como en la antigua Yugoslavia. El factor común fue la producción y prueba de una vacuna para Poliovirus, utilizando células cultivadas originarias de monos verdes. Lo que sucedió fue que un empleado de los laboratorios Behring, quien alimentaba a los monos y les limpiaba las jaulas, diseminó el virus (fig. 19.9).

Afortunadamente, el virus no se propagó fuera de los laboratorios de los institutos; sin embargo,

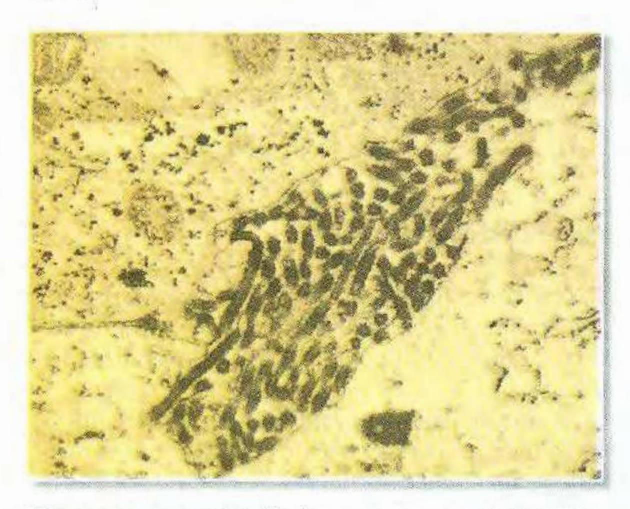


Figura 19.9. Virus de Marburgo, el cual se observa entre dos células hepáticas humanas. Micrografía electrónica tomada por A. Frederick (75 000 ×).

causó la muerte de cinco hombres y dos mujeres con un índice de fatalidad de 22 %, no tan alto como el causado por el virus del Ébola.

El virus de Marburgo es un filovirus estrechamente relacionado con el del Ébola, se puede trasmitir en el semen hasta por 12 semanas después de haberse obtenido clínicamente. El Ébola puede también trasmitirse por el manejo de chimpancés enfermos o muertos.

Los virus son de una sola banda de ARN (por ejemplo, su ARN no sirve como ARN_m, ya que no puede ser directamente transcrito en proteínas). La glucoproteína de la superficie es particularmente importante en la patogénesis, así como para inducir una respuesta inmune específica.

BIBLIOGRAFÍA

Biek, R., Walsh, P. D., Leroy, E. M. y Real, L. A., "Recent Common Ancestry of Ébola Zaire Virus Found in a Bat Reservoir", *PLoS Pathog.*, **2(10)**:e90, 2006.

Dalgard, D. W. y cols., "Combined Simian Hemorrhagic Fever and Ébola Virus Infection in Cynomolgus Monkeys, Laboratory Animal", *Science*, **42(2)**:152-57, 1992.

Fenner, Frank, J. y David, O., White. *Medical Virology*, 4a. ed., Academic Press, San Diego, págs. 500-507, 509-521, 1994.

Fields, Bernard (dir.), *Filoviridae: Marburg and Ébola Viruses, Field's Virology*, 3a. ed., Lippincott-Raven, Nueva York, págs. 1161-1176, 1996.

Geisbert, T. W. y Jahrling, P. B., "Differentiation of filoviruses by electron microscopy", *Virus Research*, **39**:129-150, 1995.

Huggins, J. y cols., "Antiviral Drug Therapy of Filovirus Infections: S-adenosylhomocysteine Hydrolase Inhibitors Inhibit Ébola Virus in Vitro and in a Lethal Mouse Model", *Journal of Infectious Diseases*, **179(Suppl 1)**:S240-7, 1999.

Jaax, N. y cols., "Transmission of Ébola virus (Zaire strain) to uninfected control monkeys in a biocontainment laboratory", *The Lancet*, **346**:1669-1671, 1995.

Jahrling, P. B. y cols., "Preliminary report: isolation of Ébola virus from monkeys imported to USA", *Lancet*, **335**:502-05, 1990.

Kudoyarova-Zubavichene, N. M. y cols., "Preparation and use of hyperimmune serum for prophylaxis and therapy of Ébola virus infections", *Journal of Infectious Diseases*, **179(Suppl 1)**:S218-S223, 1999.

Le Guenno, Bernard, P. Formenty y Boesch. C., "Ébola Virus Outbreaks in the Ivory Coast and Liberia, *Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol. 235, Springer Verlag, Nueva York, 1999.

———, "Ébola Virus Outbreaks in the Ivory Coast and Liberia, 1994-1995." *Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol. 235, Springer Verlag, Nueva York, págs. 77-84, 1999.

Leroy, E. M., Kumulungui, B., Pourrut, X. P. y cols., "Fruit bats as reservoirs of Ébola virus", *Nature*, **438**:575-576, 2005.

Martini, G. A., Siegert, R. (dirs.), *Marburg Virus Disease*, Springer-Verlag, Berlín, 1971.

Maruyama, T. y cols., "Recombinant human monoclonal antibodies to Ébola virus", *Journal of Infectious Diseases*, **179(Suppl 1)**:S235-9, 1999.

Peters, C. J. y Khan, A. S., *Filovirus Diseases, Current Topics in Microbiology and Immunology*, Springer-Verlag, pág. 235, Berlín, 1999.

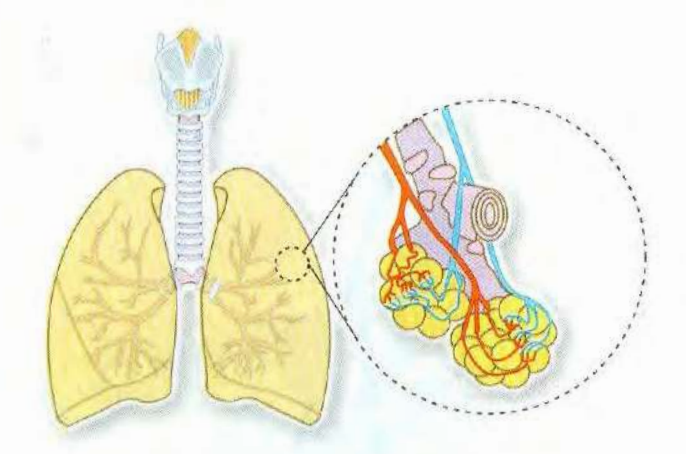
Peters, C. J., "An Introduction to Ébola: The Virus and the Disease", *Journal of Infectious Disease*, **179(Suppl 1)**, IX-XVI, 1999.

Siegel, Robert, *The Humans and Viruses Course Reader*, Lecture, 1998.

Takada, A. y cols., "A system for functional analysis of Ébola virus glycoprotein", *PNAS*, **197**:14764-14769, 1997.

Warner, Scott, "Hanta Virus Illness in Humans: Review and Update", *Southern Medical Journal*, 1996.

Zaki, S. R. y Peter Kilmarx,"Ébola Virus Hemorrhagic Fever", *Pathology of Emerging Infections*, American Society for Microbiology, 1997.



20

Virus del SARS

INTRODUCCIÓN

Los Coronavirus corresponden a la familia *Coronaviridae* (al orden de los Nidovirales y al género de los Coronavirus). Son miembros de una familia de virus envueltos, de una sola banda positiva de ARN, que se replican en el citoplasma de células huésped humanas.

Estos virus fueron aislados originalmente a partir de pollos en 1937, pero no fue sino hasta 1965 cuando Tyrrell y Bynoe, al utilizar cultivos de células embrionarias ciliadas de tráquea humana, pudieron propagar in vitro el primer Coronavirus humano (*Human Corona Virus*, HCoV).

El virus del síndrome severo agudo respiratorio (SARS-CoV) parece ser el primer Coronavirus que causa regularmente enfermedad en los humanos como la neumonía viral incluyendo fiebre, tos seca, disnea (dificultad para respirar), jaqueca, hipoxemia (baja concentración de oxígeno en sangre), además de linfopenia (muy escasos linfocitos) y ligera elevación de la enzima aminotransferasa (indicando daño hepático). La muerte puede suceder debido a insuficiencia progresiva causada por un daño alveolar.

Los alveolos pulmonares son los divertículos terminales del árbol bronquial, en los que tiene lugar el intercambio gaseoso entre el aire inspirado y la sangre. Los alveolos son sacos recubiertos en su pared interna por líquido y un agente tensoactivo; hay aproximadamente 400 millones de alveolos en todo el aparato respiratorio, ubicados en las terminaciones de los bronquiolos pulmonares. En ellos se produce el intercambio de gases con la sangre, debido a la diferencia de concentración entre el oxígeno y el dióxido de carbono (fig. 20.1).

Se piensa que el brote del SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) se originó en febrero de 2003 en la provincia de Guangdong en China. Es una enfermedad respiratoria que comienza con temperatura elevada y puede desarrollar una neumonía que amenaza la vida del paciente; el SARS se difunde por el estrecho contacto de persona a persona.

El brote sucedió cuando un médico de Guangdong, sin darse cuenta, llevó la infección a Hong Kong y una mujer que se alojaba en el mismo hotel donde llegó el médico, se contagió y llevó la infección a Toronto, Canadá. Fue entonces que en marzo la Organización Mundial de la Salud emitió una alerta global y advirtió que no se realizaran viajes innecesarios a las áreas afectadas.

Debido a estas medidas preventivas, únicamente se enfermaron 8098 personas por SARS, en lugar de lo que se había calculado, que podrían haber

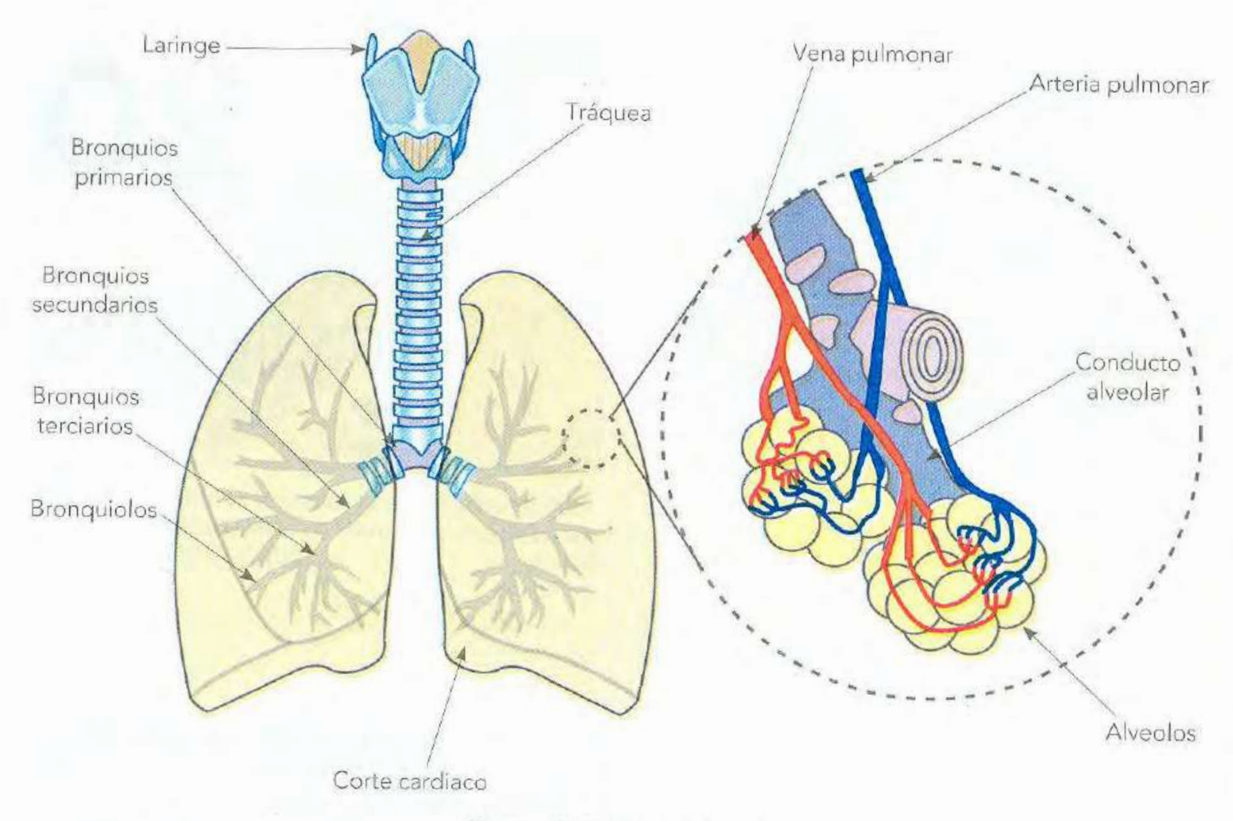


Figura 20.1. Sistema alveolar.

sido millones, sin embargo, murieron 774. El último caso de esta epidemia se registró en Taiwán en junio de 2003, y desde entonces se han presentado dos casos en Singapur y nueve en China.

Después de algunos informes preliminares, los cuales indicaban que un *Paramyxovirus* era el responsable, se supo que la verdadera causa parecía ser un *Coronavirus* de propiedades poco comunes, ya que este virus del SARS podía crecer en células Vero (línea celular de fibroblastos aislada en 1962 a partir de un primate), lo que resultaba una novedad para un virus HCoV, puesto que la mayoría de ellos no se pueden cultivar.

Por varios años los científicos sabían únicamente de la existencia de dos Coronavirus, el HCoV-229E y el HCoV-OC43, pero ahora, con el descubrimiento del SARS-CoV, se tuvo que añadir como el tercero en la lista de los Coronavirus humanos.

Al final de 2004 tres laboratorios de investigación en forma independiente descubrieron el cuarto Coronavirus humano, al que llamaron NL63, NL o *New Haven Coronavirus*. El nombre de este cuarto virus todavía es controversial, debido a que los tres laboratorios luchan por ser reconocidos como el primero que lo descubrió.

Más tarde, en 2005, otro grupo de investigadores de la Universidad de Hong Kong informó sobre el hallazgo de un quinto Coronavirus en dos pacientes con neumonía, al cual le llamaron HKU1 (cuadro 20.1).

Morfología

Las partículas del Coronavirus son de forma irregular (~60-220 nm de diámetro) con una envoltura característica en forma de "corona"; esta apariencia es la que da el nombre a la familia. El centro de la partícula aparece amorfo con tinción negativa (fig. 20.2).

El garfio del virión de estos virus se extiende radialmente a unos 200 Å a partir de la membrana viral, dándole al virión la apariencia de una corona (fig. 20.3) constituida por múltiples copias de una proteína glucosilada de 180 kD. Las actividades de unión y fusión al receptor son del garfio, el cual

Cuadro 20.1. Orden Nidovirales.

Familia (subfamilia)	*Género*	*Especie*	*Huésped*
Arteriviridae	Arterivirus	Virus equino de la arteritis	Vertebrados
Coronaviridae	Coronavirus	Virus de la bronquitis infecciosa	Vertebrados
	Torovirus	Torovirus equino	Vertebrados
Roniviridae	Okavirus	Virus Gill-asociado	Vertebrados

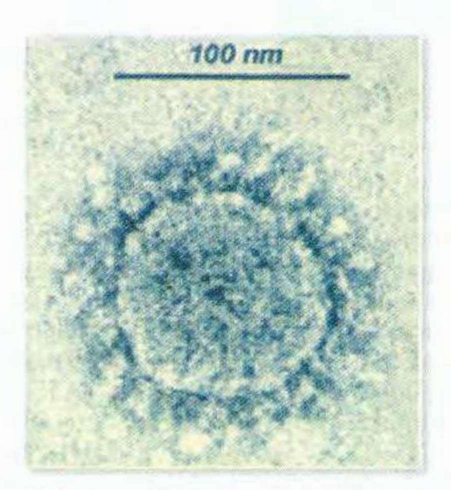


Figura 20.2. Virus del SARS visto mediante micrografía electrónica.

también es un blanco de la respuesta del huésped (fig. 20.4).

La infección con el virus de la hepatitis murina (MHV) es un modelo muy útil para comprender la patogénesis de los Coronavirus.

Existen aproximadamente 15 especies en esta familia, las cuales infectan no sólo al hombre, sino también al ganado bovino, cerdos, roedores, gatos, perros y aves (los virus de los pollos son los patógenos más peligrosos).

Los Coronavirus son una familia de patógenos respiratorios y entéricos de humanos y de animales de gran importancia económica. Según los cálculos, son los responsables de más de la mitad de los casos de resfriado común, y pueden ser los agentes etiológicos de enfermedades como la esclerosis múltiple, la gastroenteritis y la miocarditis.

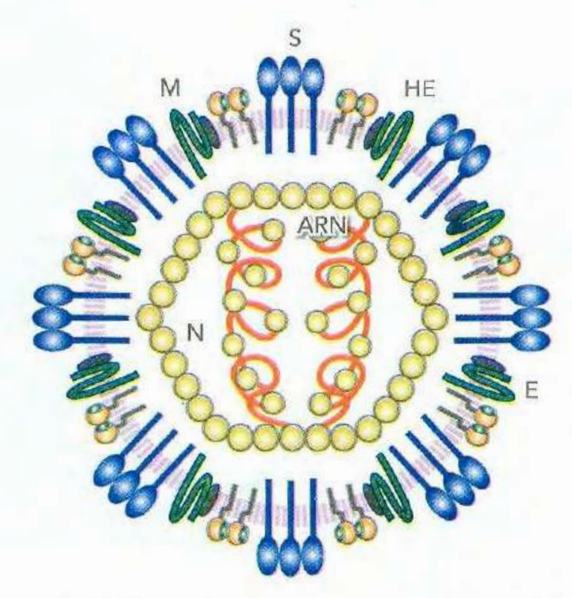


Figura 20.3. Representación esquemática de un Coronavirus. La envoltura consiste fundamentalmente de tres glucoproteínas: la receptora (S, *spike protein*), que es el principal antígeno; una proteína pequeña (E, asociada a la envoltura); (E, *envelope protein*); otra glucoproteína de membrana (M, *membranal protein*), la cual participa en la formación de la envoltura y en la gemación. En algunos casos existe una cuarta glucoproteína, la hemaglutinina-estearasa, HE. Se muestra, además, en el interior de la partícula viral, otra proteína, la N, que está asociada al genoma de ARN.

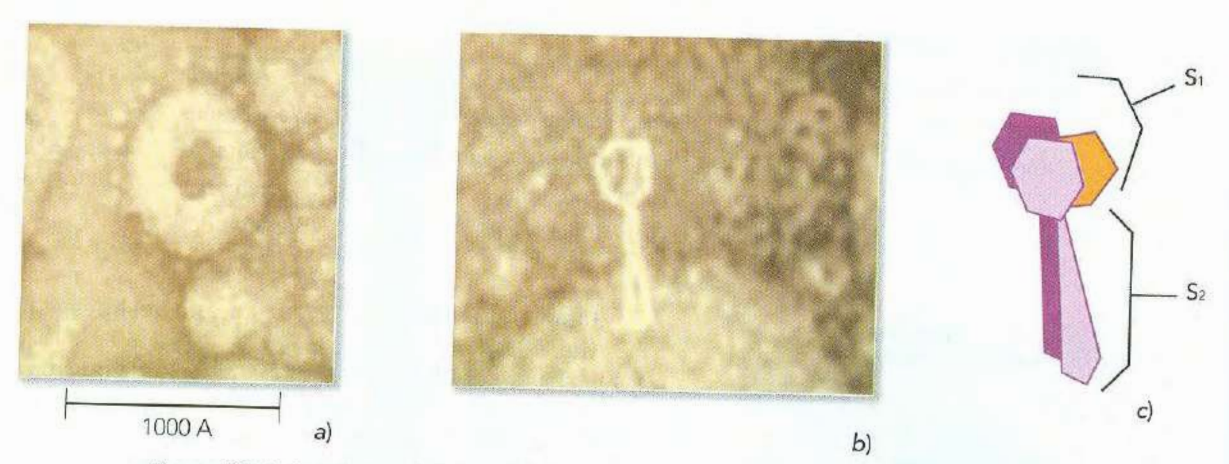


Figura 20.4. Coronavirus de la hepatitis murina (MHV), visto a través de micrografía electrónica (*a*); puede observarse uno de sus garfios (*spike*) de glucoproteína (*b*); esquema del garfio (*c*).

La familia de los Coronavirus consiste de tres grupos con base en la reactividad serológica y, más recientemente, de acuerdo con la homología de las secuencias genómicas (fig. 20.5):

- Grupo 1. Incluye al Coronavirus humano 229E (HCoV-229E); al virus trasmisible de la gastroenteritis (TEGV); al virus de la diarrea porcina epidémica (PEDV); al Coronavirus canino (CCoV) y al Coronavirus felino (FIPV).
- Grupo 2. Incluye al Coronavirus humano OC43 (HCoV-OC43), al virus de la hepatitis murina (MHV) y al Coronavirus bovino (BCoV).

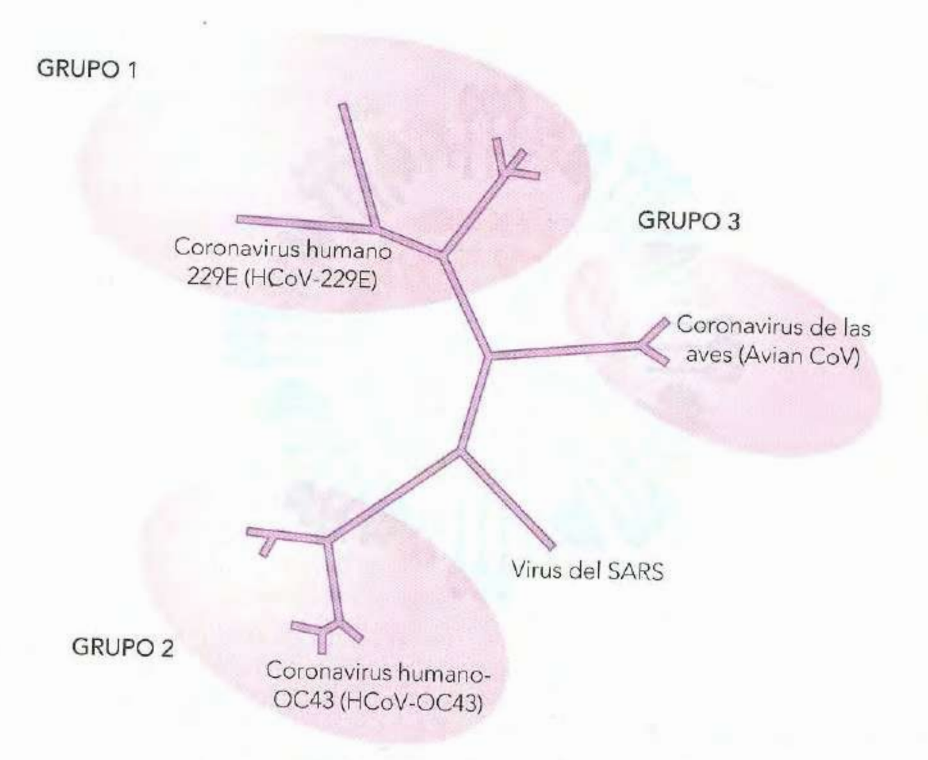


Figura 20.5. Clasificación de los Coronavirus.

- Grupo 3. Aquí se incluyen las especies del Coronavirus de los pavos (TCoV), el virus de la bronquitis infecciosa de las aves (IBV) y el Coronavirus de las aves (Avian CoV).

Todavía no se establece si el nuevo SARS-CoV debe ser asignado al grupo 2 o a un nuevo cuarto grupo.

Genoma

Consiste de una banda sencilla de ARN (+) no segmentada, de 27-31 kD (dependiendo del virus). El genoma tiene un extremo 5' metilado y el otro 3' poli-A que funciona directamente como ARNm (fig. 20.6).

Como se aprecia en la figura 20.6, el genoma del virus del SARS consiste de una sola banda de ARN que se pliega en tramos regulares repetidos para formar estructuras secundarias como hélices. Éstas, a su vez, se pliegan y doblan en tres dimensiones formando una estructura terciaria.

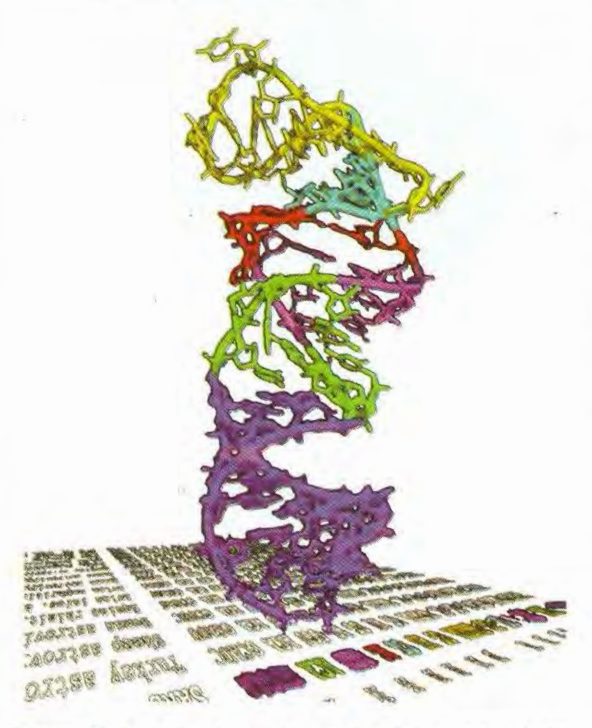


Figura 20.6. Estructura tridimensional de una región conservada del ARN del virus del SARS denominada S2m. (Fuente: Robertson M. P. y cols., *The structure of a rigorously conserved RNA element, within the SARS virus genome.* PLoS Biol. 2005.)

William Scott y cols., empleando la cristalografía de rayos X, midieron la posición exacta de los ribonucleótidos y la interacción entre ellos de un segmento del genoma del virus del SARS, al cual llamaron elemento S2m. Este elemento está situado al final del genoma viral (fig. 20.6) después de la región del nucleocápside. Esta secuencia se halla altamente conservada en todos los Coronavirus relacionados. Aún más, a diferencia del resto del genoma del virus del SARS, el cual cambia rápidamente, el elemento S2m está absolutamente conservado en las variantes de SARS obtenidas de los pacientes durante la epidemia del SARS.

La mayoría de las partículas virales tienen la apariencia característica de proyecciones superficiales, lo que le da el nombre de Coronavirus (fig. 20.3).

La secuencia genómica del virus del SARS-Co-V revela que no pertenece a ninguno de los grupos conocidos de Coronavirus, incluyendo a los dos Coronavirus humanos, HCoV-OC43 y HCoV-229E, con los cuales se relaciona solamente en forma moderada. El genoma del SARS-CoV parece ser equidistante de los Coronavirus conocidos. Sus parientes más cercanos son los Coronavirus murinos, bovinos, porcinos y humanos y el IBV aviar.

El genoma muestra que el SARS-CoV no es ni una mutante de un Coronavirus conocido, ni una recombinante de los Coronavirus.

Por medio de la reacción de la polimerasa acoplada a la transcriptasa reversa (RT-PCR), seguido por secuencia nucleotídica, se ha revelado que el virus del SARS es un nuevo Coronavirus, el cual no se había presentado en la población humana. Lo anterior se confirmó mediante estudios serológicos.

Replicación

La mayoría de los Coronavirus humanos no crecen en células cultivadas, sin embargo, dos cepas (229E y OC43) que crecen en algunas líneas celulares han sido utilizadas como modelo. Su replicación es lenta comparada con otros virus, por ejemplo, 24 h contra 6-8 h para el virus de la influenza.

Los Coronavirus humanos son capaces de "sobrevivir" hasta por 3 h a la intemperie. Se trasmiten de persona a persona por medio del saludo de mano y por partículas de aerosoles.

Su penetración se efectúa por endocitosis y por fusión de la membrana (probablemente mediada por E2). La replicación se lleva a cabo en el citoplasma.

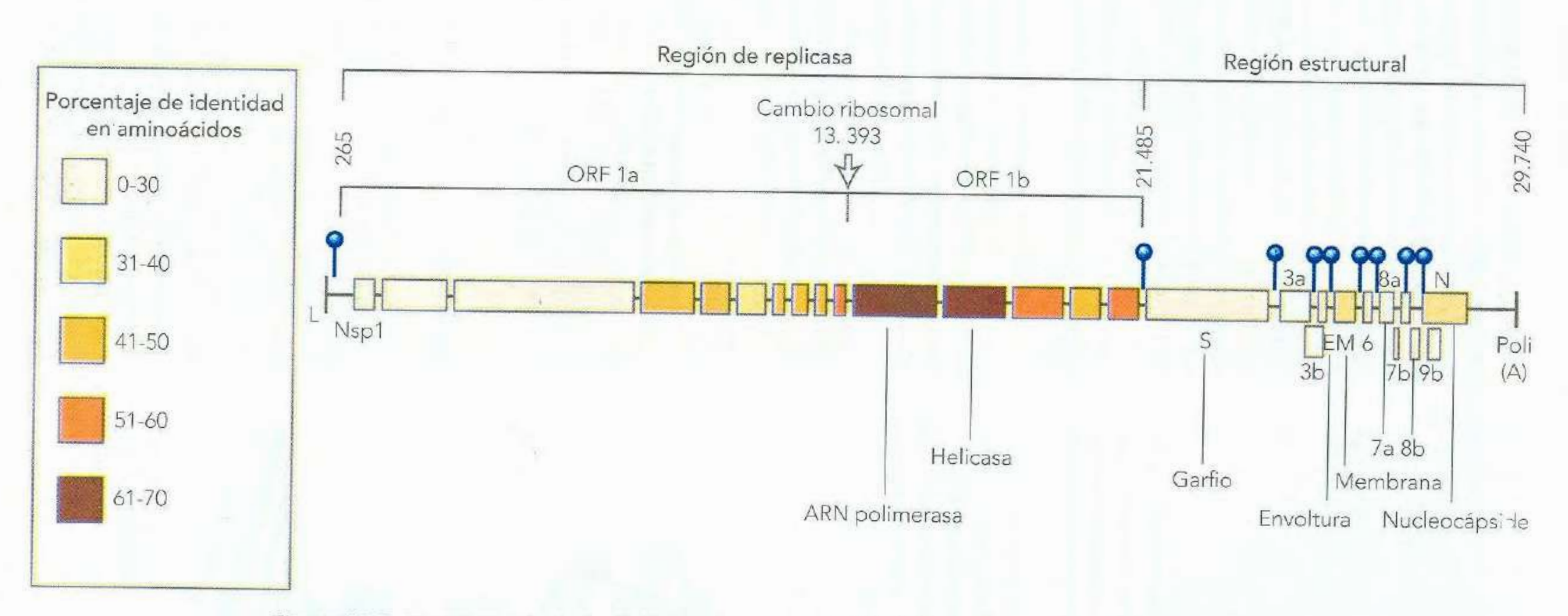


Figura 20.7. Estructura del genoma de ARN del Coronavirus del SARS. Las regiones correspondientes a la replicasa y la estructural se muestran comprendiendo las áreas de los productos ORF1a y 1b. (ORF significa *Open Reading Frame*). Además, se muestran entre la secuencia líder L y el tramo Poli A, los sitios que encifran proteínas como la ARN polimerasa, helicasa, spike, envoltura, membrana y nucleocápside del virus. (FUENTE: Stadler, K. y cols., "SARS-Beginning to Understand a New Virus", *Nature Microbiology*, **1**:209-218, 2003.)

El ensamble es por gemación dentro del aparato de Golgi y las partículas de naturaleza secretoria son transportadas a la superficie celular por este organelo celular.

¿De dónde vino el virus del SARS?

Se ha encontrado una similitud hasta de 99 % en la secuencia de la proteína de la superficie de un virus aislado de un humano infectado con SARS en Guangdong, China, con una civeta aparentemente sana (*masked palm civet, Paguma larvata*).

Este pequeño mamífero tipo gato, relacionado con la mangosta, es considerado como un manjar en Guangdong y se piensa que los humanos se pueden infectar cuando los sacrifican en el rastro y no cuando consumen la carne infectada (fig. 20.8).



Figura 20.8. Civeta.

Tratamiento

Las vacunas preparadas con Coronavirus inactivados inducen muy mala protección; sin embargo, la proteína de la membrana, por sí misma, puede inducir protección, así como la nucleoproteína interna.

Existen recientes intentos clínicos para comenzar con una vacuna inactivada contra el SARS, pero los resultados todavía tomarán varios años para verse culminados. Por otra parte, se investiga con nuevas drogas diseñadas específicamente contra este virus, pero aún están en desarrollo.

Las pruebas diagnósticas son de dos tipos:

- *Serológico*. Con anticuerpos anticoronavirus utilizando un anticuerpo fluorescente y un ensayo con enzima-ligada a un inmunoadsorbente (ELISA).
- *Molecular*. Consiste en una prueba por medio de la transcriptasa reversa-polimerasa (RT-PCR) específica para el ARN de este Coronavirus. Ya existen pruebas diagnósticas comerciales.

Patogénesis

Estos virus infectan a una variedad de mamíferos y aves. En los humanos causan:

- Infecciones respiratorias (lo más común), incluyendo el SARS.
- Infecciones entéricas (ocasionalmente en infantes <12 meses).
- Síndromes neurólogicos (en raras ocasiones).

El síntoma más común es la fiebre (94 %). Los síntomas gastrointestinales son menos comunes, incluyendo diarrea (27 %), vómito (14 %) y dolor abdominal (13 %). El periodo de incubación del SARS se estima de cuatro a seis días.

El índice de fatalidad es de 13.2 % para pacientes menores de 60 años y de 43.3 % para pacientes de 60 años o más.*

* Existe una enfermedad llamada Kawasaki en los niños menores de cinco años de edad y es la causa principal de enfermedad cardiaca adquirida. Recientemente se ha sugerido que podría estar relacionada con el padecimiento que produce el Coronavirus.

BIBLIOGRAFÍA

De Haan, C. A. y Rottier, P. J., "Molecular interactions in the assembly of coronaviruses", *Adv. Virus Res.*, 64:165-230, 2005.

Donnelly, C. A. y cols., "Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong", *Lancet*, vol. 361, 2003.

Enjuanes y cols., "Coronavirus Replication and Interaction with Host", *Animal Viruses: Molecular Biology*, Caister Academic Press, 2008.

Esper, F. y cols., "Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease", *J. Infect. Dis.*, 191:499-502, 2005.

______, "Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children", *J. Infect. Dis.*, 191:492-498, 2005.

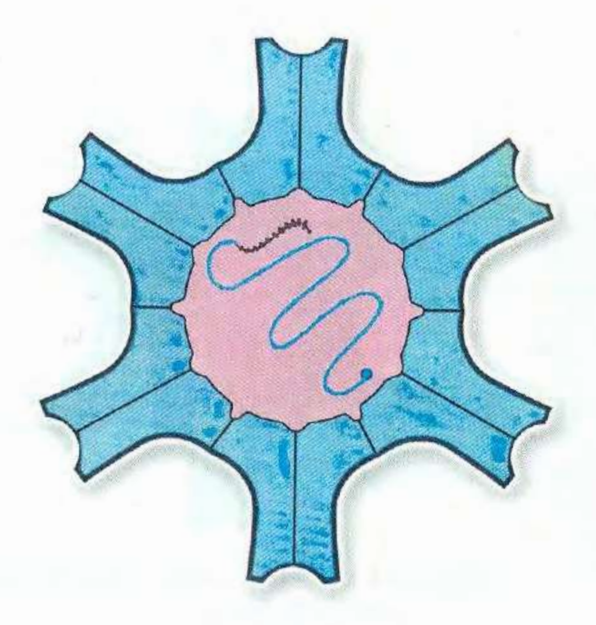
Li, Fang y cols., "Structure of SARS Coronavirus Spike Receptor-Binding Domain Complexed with Receptor", *Science*, **309**:1864, 2005.

Thiel, V. (dir.), *Coronaviruses: Molecular and Cellular Biology*, Caister Academic Press, 2007.

Vabret, A., Dina, J., Gouarin, S. y cols., "Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases", *Clin. Infect. Dis.*, **42(5)**:634-639, 2006.

Van der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M. F. y cols., "Identification of a new human coronavirus", *Nat. Med.*, **10(4)**:368-373, 2004.

Woo, P. C., Lau, S. K., Chu, C. M. y cols., "Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia", *J. Virol.*, 79:884-895, 2005.



21

Astrovirus

Los Astrovirus pertenecen a la familia *Astroviridae*. Son un tipo de virus del grupo IV ARNss(+) que infectan a mamíferos y aves. Se descubrieron en 1975 por medio del microscopio electrónico durante un brote de diarrea. Tienen un genoma de ARN no segmentado, de una sola banda positiva dentro de un cápside icosaédrico sin envoltura.

La familia Astroviridae comprende dos géneros: el Mamastrovirus y el Avastrovirus. Dentro de cada género quedan comprendidas varias especies de Astrovirus, cada una de las cuales recibe un nombre según el huésped en el cual se replican. Los astrovirus pueden ser subclasificados en diferentes serotipos dentro de cada especie.

GÉNERO MAMASTROVIRUS, QUE INFECTAN MAMÍFEROS

- Bovino (BAstV).
- Felino (FAstV).
- Humano (HAstV).
- Ovino (OAstV).
- Porcino (PAstV).
- Mink (MastV).

GÉNERO AVASTROVIRUS, QUE INFECTAN AVES

- Pollo (ChAstV).
- Pato (DAstV).
- Pavo (TAstV).

A su vez, el género Astrovirus humano se divide en ocho especies:

1. *Human Astrovirus* HAstV-1.
2. HAstV-2.
3. HAstV-3.
4. HAstV-4.
5. HAstV-5.
6. HAstV-6.
7. HAstV-7.
8. HAstV-8.

Estructura viral

El nombre Astrovirus deriva del término griego *astron* por tener una apariencia como de estrella, con cinco o seis puntas. Son virus de ARN no envueltos con cápsides cúbicas, de aproximadamente

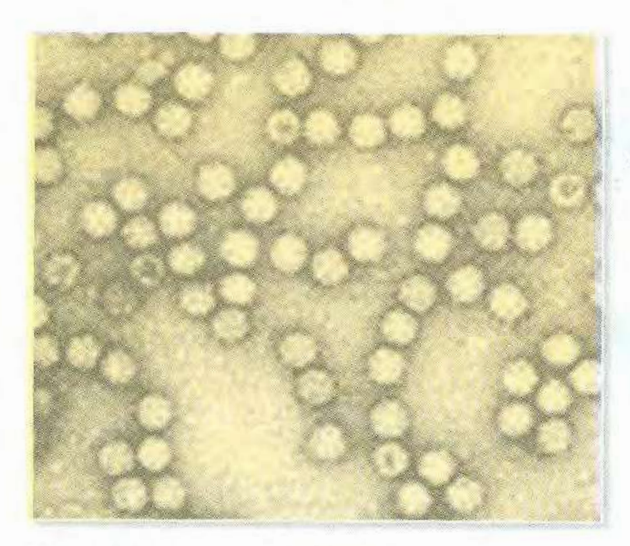


Figura 21.1. Grupo de Astrovirus (micrografía electrónica).

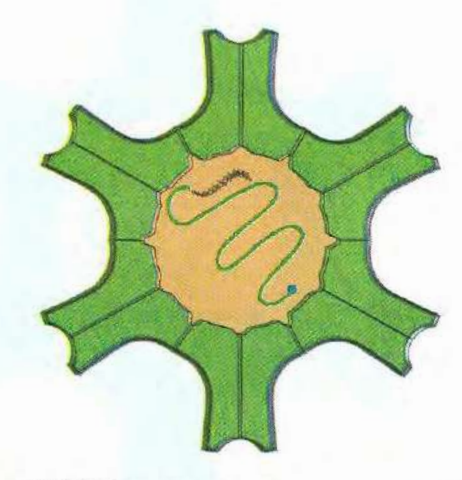


Figura 21.2. Representación de un Astrovirus no envuelto, con una cápside icosaédrica de 28 o 30 nm. Las proyecciones sobre la superficie son pequeñas, ásperas y se extienden desde los vértices.

28-30 nm de diámetro. El virión de ARN es infeccioso y sirve tanto de genoma como de ARN viral mensajero (figs. 21.1 y 21.2).

Replicación en el citoplasma

Los detalles completos del ciclo de replicación de los Astrovirus no se conocen con detalle, pero se supone que se efectúa principalmente en el citoplasma y posiblemente con un paso en el núcleo. A continuación se proponen los pasos que toma la replicación del virus:

a) El virus se adhiere a los receptores del huésped.
b) Se desnuda y libera el ARN viral pasando al citoplasma.
c) El ARN viral es traducido en dos poliproteínas.
d) El ARN viral se replica: se sintetiza un ARNss complementario en sentido negativo, utilizando el ARN genómico como molde.
e) Un nuevo ARN genómico es sintetizado, empleando ARN en sentido negativo como molde.
f) La traducción del ARN subgenómico da lugar a la proteína precursora del cápside.
g) El virus se libera y el cápside madura por medio de la acción de cortes proteolíticos.

Genoma

Estos virus tienen un genoma constituido por una sola banda de ARN positiva con un peso molecular aproximado de 2500 kDa. La banda de ARN tiene una región de poli A en el extremo 3', pero ninguna en 5'.

Los Astrovirus son estables al ácido y resistentes a una amplia variedad de detergentes y solventes de lípidos. También son resistentes al calor por periodos breves a 56 °C y pueden sobrevivir por mucho tiempo a temperaturas de −20 °C.

Sin contar el área de poliadenilación de la terminal 3', el genoma consiste de aproximadamente entre 6.8 a 7.9 kDa, arreglado en tres marcos abiertos de lectura (ORFs) que se traslapan: ORF1a, ORF1b y ORF2:

- El ORF1a se traslapa con el ORF1b por 70 nucleótidos y se propone que encifra a la proteasa viral.
- El ORF1b encifra una ARN polimerasa dependiente del ARN.
- El ORF2 se expresa como ARN subgenómico y encifra a la proteína del cápside (varía de acuerdo con la cepa).

Las proteínas no estructurales son traducidas a partir del ARN genómico, como dos grandes poliproteínas: Nsp1a y Nsp1a/1b (fig. 21.3).

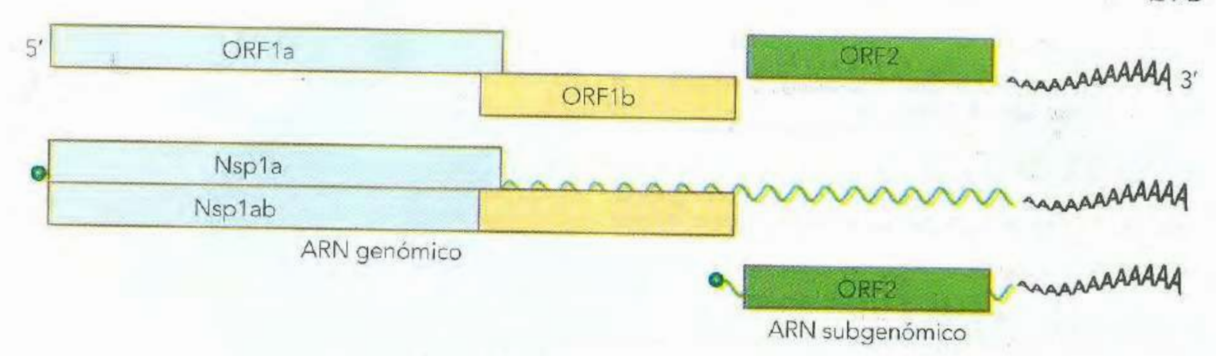


Figura 21.3. Genoma de un Astrovirus.

Métodos de detección

La detección de las partículas virales, antígenos, o ácido nucleico viral en las heces puede hacerse por medio de microscopia electrónica, inmunoanálisis enzimático (ELISA), inmunofluorescencia y polimerasa de reacción en cadena (PCR). Recientemente se ha demostrado la presencia de este tipo de virus tanto en el agua del drenaje como en el agua potable.

Síntomas

Los miembros de esta nueva familia de virus causan gastroenteritis en niños y adultos, sus principales síntomas son: diarrea, náuseas, vómito, fiebre y dolor abdominal, con una duración aproximada de tres a cuatro días. En algunos casos puede causar deshidratación. La incidencia más alta en climas templados es en el invierno; sin embargo, un buen número de infecciones pasan inadvertidas, ya que la enfermedad es leve y en muchos casos no es reportada.

Por el contrario, en regiones tropicales, la prevalencia es más alta durante la época de lluvias, particularmente por la falta de saneamiento en países subdesarrollados.

Epidemiología

En un estudio publicado en 1999 en Gran Bretaña se estableció una incidencia de esta enfermedad intestinal en 3.8/1000 pacientes por año, lo que significa que ocupa el cuarto lugar de las causas más comunes de gastroenteritis viral en la comunidad estudiada.

Otros estudios realizados en Glasgow, Escocia, demuestran que 12 % de los niños menores de edad también excretan partículas del virus, pero no muestran síntomas de tipo gastrointestinal.

Por otra parte, en Estados Unidos se han detectado los Astrovirus en 2 a 9 % de los excrementos de niños que presentan los síntomas; siendo más frecuente en menores de dos años. Los estudios de seroprevalencia muestran que 90 % de los niños tienen el anticuerpo HastV-1 hasta la edad de nueve años, lo que sugiere que la infección es común pero asintomática.

Otras investigaciones con técnicas más sensibles indican que la prevalencia de este virus es más alta de lo que se había previsto, es endémico en todo el mundo y puede ocupar un segundo lugar después del Rotavirus como causa de diarrea en los niños.

El principal modo de trasmisión del Astrovirus es por alimentos y agua contaminados. Los niños en las guarderías y los adultos en campos militares son los más expuestos a desarrollar el padecimiento.

Prevención

No existe vacuna alguna o tratamiento antiviral contra la infección por Astrovirus, lo único que puede hacerse es mantener una adecuada higiene personal para reducir la incidencia de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

Glass, R. I., Noel, J., Mitchell, D. y cols., "The changing epidemiology of astrovirus-associated gastroenteritis: a review", *Arch. Virol. Suppl.*, **12**:287-300, 1996.

Guix, S., Bosch, A. y Pintó, R. M., "Human astrovirus diagnosis and typing: current and future prospects", *Lett. Appl. Microbiol.*, **41(2)**:103-105, 2005.

Koopmans, M. P., Bijen, M. H., Monroe, S. S. y Vinjé, J., "Age-stratified seroprevalence of neutralizing antibodies to astrovirus types 1 to 7 in humans in The Netherlands", *Clin. Diag. Lab. Immunol.*, **5(1)**:33-37, 1998.

Krishna, N. K., "Identification of structural domains involved in astrovirus capsid biology", *Viral Immunol.*, **18(1)**:17-26, 2005.

Lukashov, V. V. y Goudsmit, J., "Evolutionary relationships among Astroviridae", *J. Gen. Virol.*, **83(Pt 6)**:1397-405, 2002.

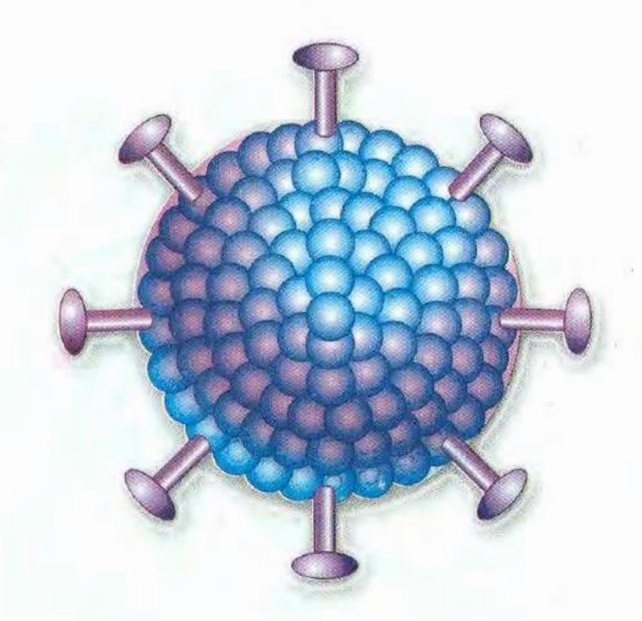
Madeley, C. R., "Virus diarrhoea in hospital", *J. Hosp. Infect.*, **12(3)**:145-149, 1988.

Madeley, C. R. y Cosgrove, B. P., "Letter: 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis", *Lancet*, **2(7932)**:451-452, 1975.

Matsui, S. M., Kiang, D. y Ginzton, N., "Molecular biology of astroviruses: selected highlights", *Novartis Found. Symp.*, **238**:219-233, 2001.

Midthun, K., Greenberg, H. B., Kurtz, J. B. y cols., "Characterization and seroepidemiology of a type 5 astrovirus associated with an outbreak of gastroenteritis in Marin County, California", *J. Clin. Microbiol.*, **31(4)**:955-962, 1993.

Willcocks, M. M., Brown, T. D., Madeley, C. R. y Carter, M. J., "The complete sequence of a human astrovirus", *J. Gen. Virol.*, **75(Pt 7)**:1785-1788, 1994.



22

Virus Borna

INTRODUCCIÓN

El virus Borna pertenece a la familia *Bornaviridae*. Produce la enfermedad que consiste en un síndrome neurológico infeccioso en animales de sangre caliente, a los cuales les causa una conducta anormal y la muerte.

En el caso de los ovinos y equinos, el padecimiento se manifiesta después de un periodo de incubación de cuatro semanas, como un cuadro de meningitis y encefalomielitis. Los síntomas varían, pero se presentan una conducta de excitación o depresión, ataxia, trastornos oculares y postura y movimientos anormales. Los índices de mortalidad en los caballos son de 80 a 100 % y mayores de 50 % en los borregos.

El término *Borna* se refiere a la ciudad de Borna en Sajonia, Alemania, donde murieron varios caballos en 1885 durante una enfermedad neurológica epidémica, llamada ahora enfermedad de Borna (BD), provocada por el virus Borna (BDV).

Los primeros anticuerpos del virus Borna en humanos fueron descubiertos a mediados de 1980, y desde entonces se han hecho estudios para encontrar la relación entre este agente infeccioso y la enfermedad en la clínica.

El virus Borna es neurotrópico y es el único miembro de la familia Bornaviridae dentro del orden mononegavirales, grupo V, ARNss (−) (figs. 22.1 y 22.2).

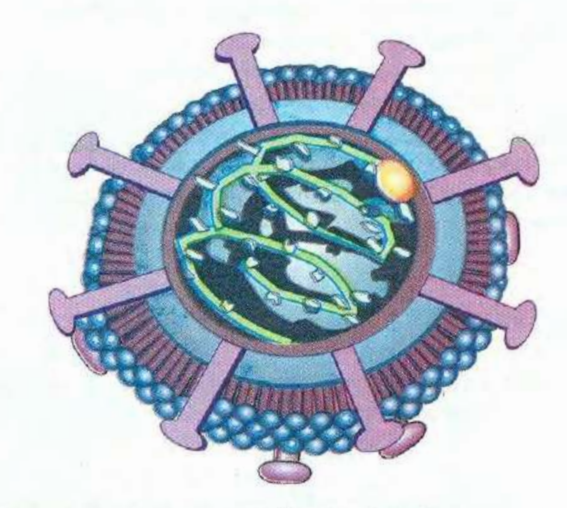


Figura 22.1. Representación del virus Borna en corte transversal. Dicho virus es de tipo envuelto, esférico y con un diámetro de entre 100 a 130 nm. La membrana externa que lo envuelve tiene dos clases de garfios de naturaleza glucoproteínica: GP43 y GP84.

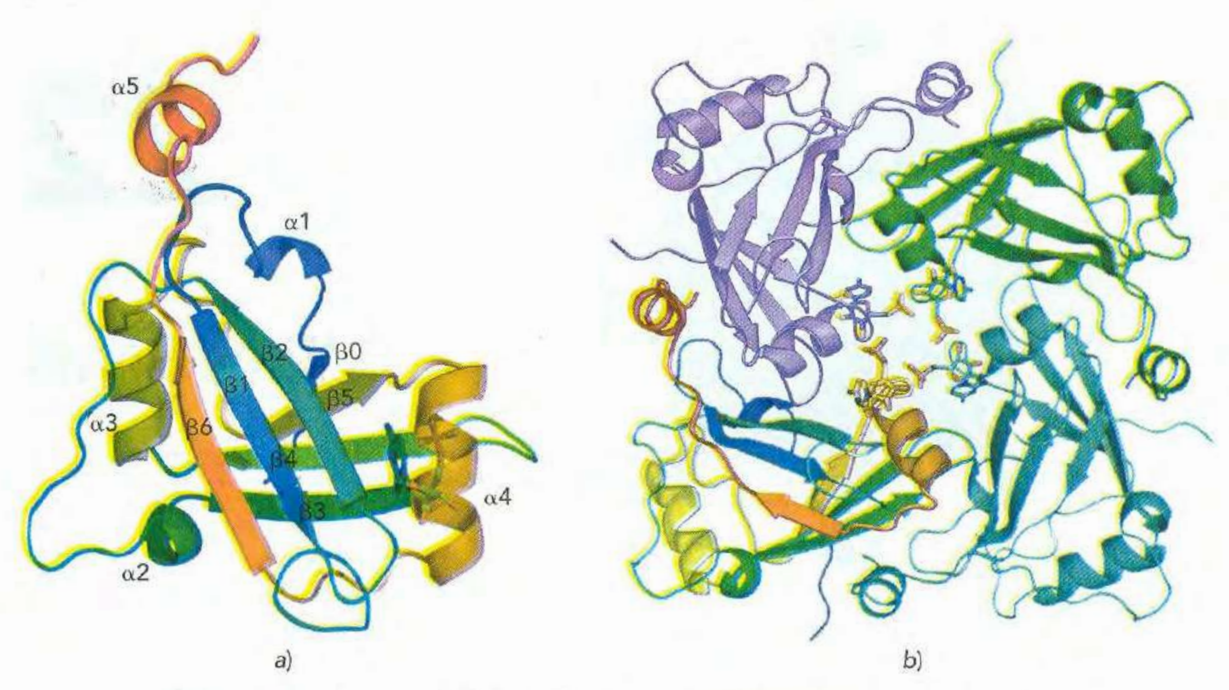


Figura 22.2. Estructura en listón, de hélices y bandas del BDV: con los colores del arco iris (*a*); tetrámero M del BDV resaltando los monómeros en forma de L (*b*).

Aunque el virus Borna parece ser el agente causal de la enfermedad en caballos y otros animales, los hallazgos recientes lo implican más bien realizando un papel en algunas condiciones neurológicas y psiquiátricas en el humano, que incluyen el trastorno bipolar y la depresión.

Como el virus Borna infecta también a los humanos, se le considera como un agente zoonótico. Su papel en otros padecimientos todavía es controversial y es necesario hacer notar que aunque no es la causa del trastorno bipolar, sí muestra características parecidas a las que se presentan en esta enfermedad.

Genoma

La polimerasa de ARN viral, dependiente de ARN, se une al genoma en la región "líder", para transcribir secuencialmente cada gen, reconociendo las señales de "inicio" (3') y "alto" (5') que bordean los genes virales. Los ARN_m son poliadenilados por la proteína L, durante la síntesis (fig. 22.3).

La replicación viral en el núcleo es la siguiente:

a) El virus se une a los receptores por medio de las glucoproteínas GP y es encerrado dentro de las vesículas en las células del huésped.
b) Se fusiona la membrana del virus con la membrana vesicular; el ribonucleocápside se libera y emigra hacia el núcleo.
c) La transcripción es secuencial, el ARN_m viral es poliadenilado en el citoplasma.
d) La replicación comienza cuando hay suficiente nucleoproteína para encapsular los nuevos antigenomas y genomas.

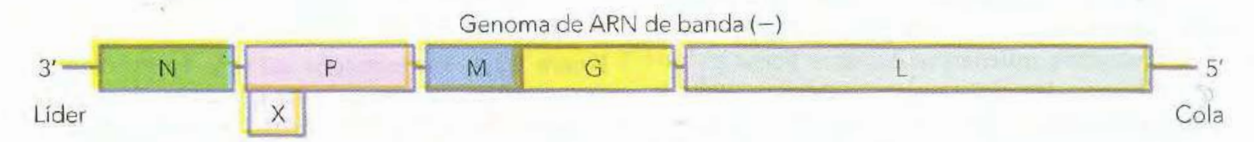


Figura 22.3. Genoma lineal del ARN en banda negativa del BDV, de aproximadamente 8.9 kb, que puede encifrar a seis proteínas (los genes son N, X, P, M, G y L). N, nucleoproteína (p40); P, fosfopreteina (p24); dependiente de ARN; X, función desconocida (p10).

e) El ribonucleocápside interactúa con la proteína de la matriz debajo de la proteína M de la membrana y se libera el virión.

Trasmisión

El modo de trasmisión del virus Borna no es muy claro, pero probablemente se efectúa por medio de la saliva contaminada o por secreciones nasales. Después de la infección, los individuos infectados pueden desarrollar la enfermedad o actuar como posibles transportadores del virus.

Huéspedes animales

El virus Borna tiene un amplio margen de huéspedes. Se le ha detectado en caballos, bovinos, caprinos, caninos y zorros, y ya en 1995 se aisló el virus en Suecia, Japón y Gran Bretaña de gatos que padecían una enfermedad de vértigo ("staggering").

Se han realizado infecciones experimentales en ratas, que demuestran una alteración en el aprendizaje y la conducta social. El virus se localiza en el sistema límbico del cerebro, incluyendo el hipocampo y la corteza entorrinal (EC), que son áreas cerebrales importantes de la memoria y las emociones.

La corteza entorrinal es una de las primeras áreas afectadas en la enfermedad de Alzheimer y uno de los primeros síntomas es la alteración del sentido de orientación.

En 2005 se descubrió que la corteza entorrinal es un centro importante de la memoria que contiene un mapa neuronal del ambiente espacial (fig. 22.4).

ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA

Existen algunas pruebas de que hay una relación entre la infección por el virus Borna y la enfermedad psiquiátrica, pero esta relación todavía no es muy concluyente, ya que existen controversias sobre la validez de los resultados.

Sin embargo, a principios de 1990, científicos de Estados Unidos y Japón llevaron a cabo una investigación con 1000 sujetos que padecían alteraciones psiquiátricas, a los cuales se les buscó el anticuerpo BDV. Los resultados del estudio mostraron que 768 pacientes que sufrían trastorno bipolar y esquizofrenia resultaron positivos al anticuerpo, mientras que los otros 300 sujetos empleados como control resultaron negativos.

La ribavirina, un análogo de la guanosina, parece tener un efecto antiviral para el virus Borna en líneas celulares cultivadas in vitro de glía de ratón y oligodendrocitos humanos.

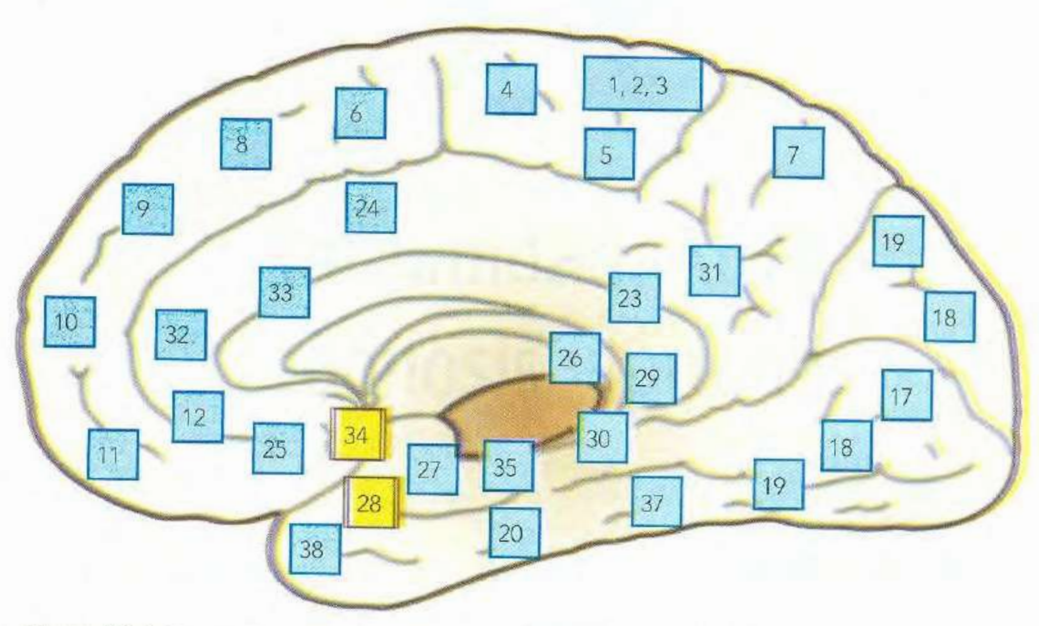


Figura 22.4. La corteza entorrinal es el origen del principal sistema de fibras neuronales aferentes al hipocampo. Se halla en las áreas 28 y 34 de la parte inferior del cerebro medio (en color amarillo).

BIBLIOGRAFÍA

Ackermann, A., Staeheli, P. y Schneider, U., "Adaptation of Borna disease virus to new host species attributed to altered regulation of viral polymerase activity", *J. Virol.*, **81(15)**:7933-7940, 2007.

Bode, L. y Ludwig, H., "Borna disease virus infection, a human mental-health risk", *Clin. Microbiol. Rev.*, **16(3)**:534-545, 2003.

Dauphin, G., Legay, V., Pitel, P. H. y Zientara, S., "Borna disease: current knowledge and virus detection in France", *Vet. Res.*, **33(2)**:127-138, 2002.

Dietrich, D. E., Bode, L., Spannhuth, C. W. y cols. "Amantadine in depressive patients with Borna disease virus (BDV) infection: an open trial", *Bipolar Disord.*, **2(1)**:65-70, 2000.

Fukuda, K., Takahashi, K., Iwata, Y. y cols., "Immunological and PCR analyses for Borna disease virus in psychiatric patients and blood donors in Japan", *J. Clin. Microbiol.*, **39(2)**:419-429, 2001.

Jordan, J., Briene, T. y cols., "Inhibition of Borna disease virus replication by ribavirion", *Journal of Virology*, **23(9)**: 7903-7906, 1999.

Kamhieh, S. y Flower, R. L., "Borna disease virus (BDV) infection in cats. A concise review based on current knowledge", *Vet Q.*, **28(2)**:66-73, 2006.

Miranda, H. C., Nunes, S. O., Calvo, E. S. y cols., "Detection of Borna disease virus p24 RNA in peripheral blood cells from Brazilian mood and psychotic disorder patients", *J. Affect Disord.*, **90(1)**:43-47, 2006.

Waltrip, R. W., Buchanan, R. W., Carpenter, W. T. y cols., "Borna disease virus antibodies and the deficit syndrome of schizophrenia", *Schizophr. Res.*, **23(3)**:253-257, 1997.

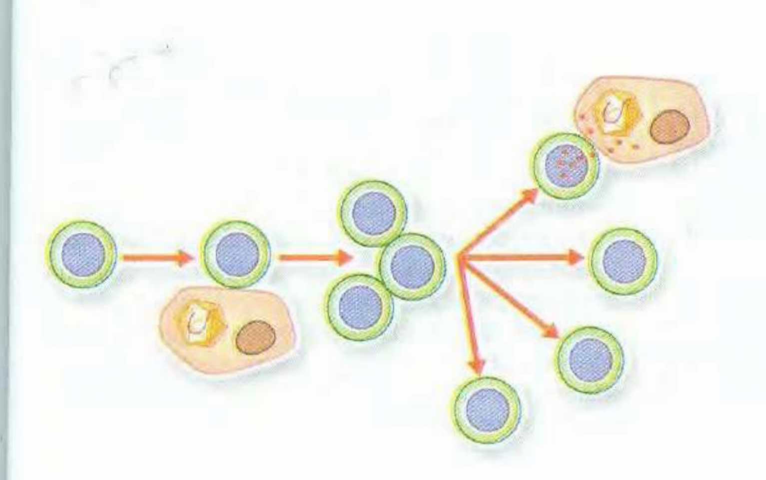
"Wiley InterScience: Journals: Acta Neuropsychiatric", http://www3.interscience.wiley.com/journal/118844334/abstract, Retrieved on 2009.



IV

Inmunidad, ARNi, zoonosis y priones





La inmunidad: un sistema de defensa

La inmunología es una rama amplia de la biología y de las ciencias biomédicas, se ocupa del estudio del sistema inmunológico en todos los organismos, entendiendo como tal al conjunto de órganos, tejidos y células que en los vertebrados tienen como función biológica reconocer elementos extraños o ajenos dando una respuesta inmunológica.

La referencia más antigua respecto a lo que ahora se conoce como inmunidad procede de la observación hecha durante la plaga que ocurrió en Atenas en el 430 a. C., cuando Tucídides notó que algunas personas que se habían recuperado de un brote anterior podían atender a los enfermos sin contraer la enfermedad por segunda vez. Esta observación de inmunidad adquirida luego la utilizó Louis Pasteur para desarrollar la vacunación, así como en su obra *Teoría microbiana de la enfermedad*.

No fue sino hasta 1891 cuando Robert Koch confirmó que los microorganismos eran la causa de las enfermedades infecciosas y enunció sus postulados, por los que recibió el Premio Nobel en 1905. Con el descubrimiento en 1901 por Walter Reed del virus de la fiebre amarilla, se supo que los virus son patógenos humanos.

Hacia el final del siglo XIX se produjo un gran avance en la inmunología, gracias al rápido desarrollo de los estudios de *inmunidad humoral* y de *inmunidad celular*.

De particular importancia fue el trabajo de Paul Ehrlich, quien propuso la *Teoría de la cadena lateral* para explicar la especificidad de la reacción antígeno-anticuerpo; sus contribuciones al entendimiento de la inmunología humoral fueron reconocidas con el Premio Nobel en 1908, que recibió en conjunto con Ilya Ilyich Metchnikoff, el fundador de la inmunología celular. Ehrlich también hizo contribuciones en el campo de la inmunología, la hematología y la quimioterapia. Popularizó el concepto de la "bala mágica". Tiene el crédito de haber hecho la primera observación sobre la barrera hematoencefálica, así como el desarrollo de la primera droga antibacteriana.

INMUNIDAD

El sistema inmune consiste en una serie de procesos biológicos dentro de un organismo, que lo protege contra la enfermedad al identificar y aniquilar a los patógenos o células tumorales. Puede detectar una amplia variedad de agentes infecciosos, desde los virus hasta los gusanos parásitos, y requiere distinguirlos de las células sanas, propias del organismo, para funcionar adecuadamente.

La detección se complica porque los patógenos cambian rápidamente, produciendo adaptaciones que evaden al sistema inmune permitiéndoles infectar a su hospedero.

Para sobrevivir a este reto, múltiples mecanismos han evolucionado para reconocer y neutralizar al patógeno, inclusive los organismos unicelu-

lares poseen enzimas que los protegen contra la infección viral.

Otros mecanismos básicos han evolucionado de los antiguos eucariotes y permanecen en sus descendientes actuales (como plantas, peces, reptiles e insectos), como los péptidos antimicrobianos llamados *defensinas*, los fagocitos y el sistema del complemento.

Los vertebrados, como los humanos, tienen aún mecanismos en defensa más complejos, que consisten en varios tipos: proteínas, células, órganos y tejidos, los cuales interactúan en una dinámica y complicada red.

Como parte de esta complicada respuesta, el sistema inmune humano se adaptó paulatinamente para reconocer a los patógenos en forma más eficiente; a este proceso de adaptación se le denomina "inmunidad adaptativa", la cual crea una memoria inmunológica.

La inmunidad natural o adquirida, puede ser *pasiva* o *activa*. La inmunidad pasiva es una forma de protección rápida, pero de corta duración, que se adquiere durante el embarazo y se refuerza a través de la lactancia materna. La inmunidad activa se adquiere por medio de las vacunas, y la protección puede durar unos años o toda la vida (fig. 23.1)

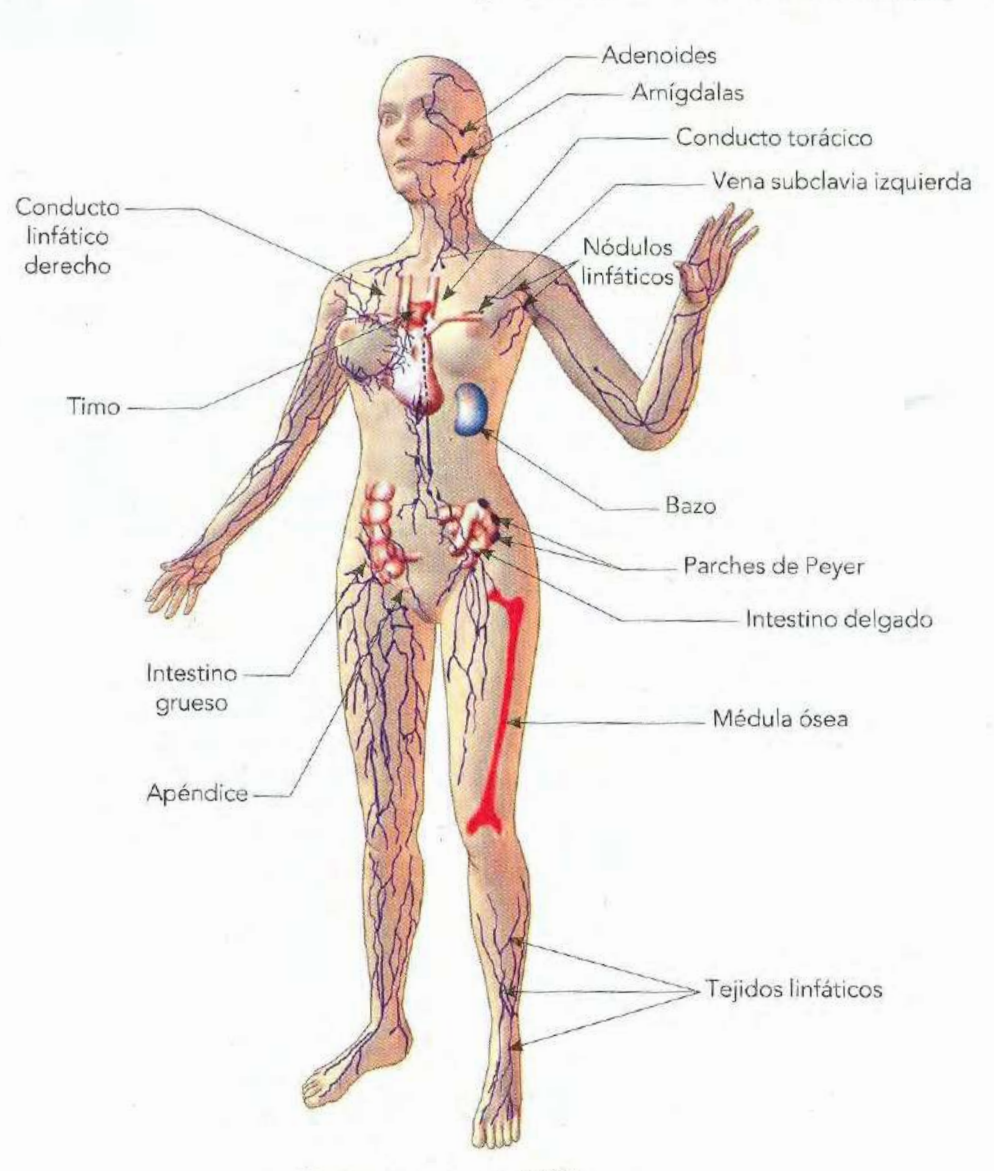


Figura 23.1. Sistema linfático.

SISTEMA LINFÁTICO

El sistema linfático humano tiene los siguientes tipos de órganos:

Órganos linfoides primarios: médula ósea y glándula del timo (detrás del esternón).

Órganos linfoides secundarios: adenoides, amígdalas, bazo, nódulos linfáticos, parches de Peyer (en los intestinos), el apéndice y la piel.

Las principales funciones del sistema linfático son las siguientes:

a) Recolectar y transportar los líquidos tisulares, desde los espacios intercelulares en todos los tejidos del cuerpo, de regreso a las venas del sistema sanguíneo.
b) Regresar las proteínas del plasma al torrente sanguíneo.
c) Absorber y transportar las grasas desde las vellosidades (*villi*) del intestino delgado al torrente sanguíneo, vía los vasos linfáticos.
d) Fabricar nuevos linfocitos en los nódulos linfáticos, los cuales desempeñan un papel importante en el mecanismo de defensa, filtrando microorganismos (como bacterias) y sustancias extrañas, toxinas, etcétera.
e) Transportar enzimas y hormonas desde su sitio de fabricación, al torrente sanguíneo.
f) Contribuir a construir una inmunidad efectiva contra las enfermedades infecciosas.

Desde el líquido intersticial, a través de los vasos linfáticos, la linfa[1] fluye hasta el ducto torácico o al ducto linfático derecho, el cual termina en las venas subclavias, donde la linfa se mezcla con la sangre. La linfa transporta lípidos y vitaminas solubles en lípidos, que son absorbidos desde el tracto gastrointestinal (GI). Los vasos linfáticos, lo mismo que las venas, tienen válvulas de una sola dirección, las cuales evitan el reflujo.

Además, a lo largo de los vasos existen pequeños nódulos o ganglios que sirven de filtros al líquido linfático. Es precisamente en esos nódulos donde el antígeno se enfrenta al sistema inmune (fig. 23.2).

MECANISMOS DE DEFENSA

El sistema inmune protege a los organismos de una infección por medio de una serie de defensas dispuestas de acuerdo con una especificidad creciente:

- *Barreras físicas*, que evitan a los patógenos, como bacterias y virus propias del organismo. Si el patógeno rompe estas barreras, el *sistema*

[1] La linfa es un líquido alcalino (pH > 7.0) generalmente transparente e incoloro. Fluye en los vasos linfáticos y baña los tejidos y órganos en su cubierta protectora. No hay glóbulos rojos en la linfa y el contenido proteínico es inferior al de la sangre.

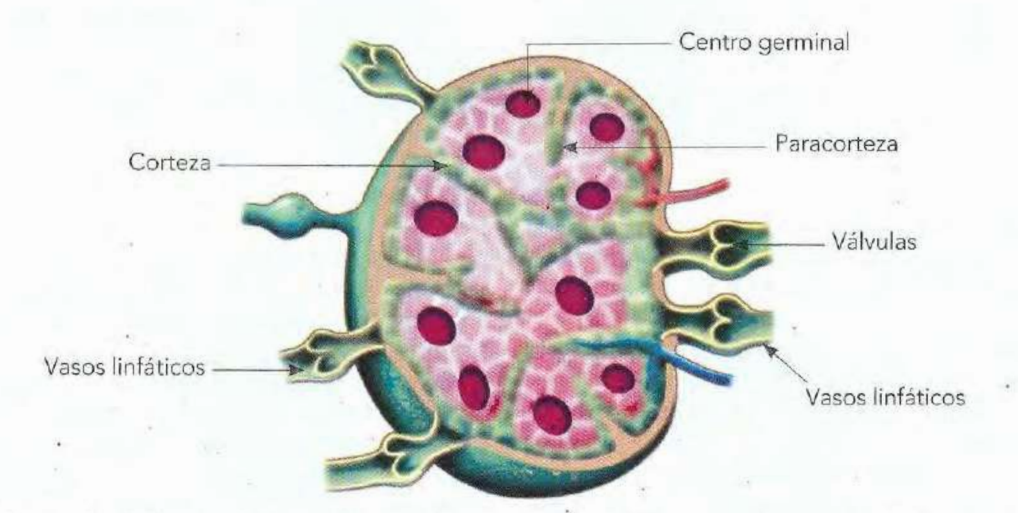


Figura 23.2. Ganglios linfáticos. Éstos son órganos linfoides secundarios repartidos por todo el sistema linfático. En un ganglio linfático se distingue una *corteza*, donde se sitúan los linfocitos B; una *paracorteza*, en la que se hallan los linfocitos T, y un centro germinal. Los ganglios linfáticos *filtran la linfa*, presentando los *antígenos* a los linfocitos B y T, con la consiguiente activación de estas células.

inmune innato responde de inmediato, pero con una respuesta no específica. Sin embargo, si el patógeno evade exitosamente la respuesta innata, todavía los vertebrados poseen una tercera barrera de protección.
- El *sistema inmune adaptativo*, el cual al ser activado por la respuesta innata, es aquí cuando adapta su respuesta durante la infección, para mejorar el reconocimiento del patógeno.

Esta respuesta mejorada se retiene después de que el patógeno ha sido eliminado, y lo hace en la forma de una memoria inmunológica, que le permite al sistema adaptativo atacar cada vez mejor y más rápido a ese patógeno (cuadro 23.1).

Cuadro 23.1. Características del sistema inmune.

Sistema inmune innato	*Sistema inmune adaptativo*
La respuesta no es específica	Respuesta específica contra el patógeno y el antígeno
La exposición conduce a una respuesta máxima inmediata	Un tiempo de demora entre su exposición y la respuesta máxima
Inmunidad mediante componentes humorales y celulares	Inmunidad mediante componentes humorales y celulares
No hay memoria inmunológica	La exposición conduce a una memoria inmunológica
Se presenta en casi toda forma de vida	Está presente únicamente en vertebrados

Tanto la inmunidad innata como la adaptativa dependen de la capacidad del sistema inmune para distinguir entre las moléculas propias y las extrañas:

a) Las moléculas propias son los componentes de un organismo que pueden distinguirse de sustancias externas por medio del sistema inmune.
b) Por el contrario, las moléculas extrañas son aquellas reconocidas como no propias. Una clase de moléculas extrañas son los antígenos y se definen como sustancias que se unen a receptores inmunes específicos y provocan una respuesta inmune.

BARRERAS MECÁNICAS, QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS

Son varias las barreras que protegen a los organismos de la infección, y se incluyen las mecánicas, las químicas y las biológicas.

Barreras mecánicas. Como ejemplo está la piel, que es la primera defensa contra la infección. Sin embargo, existen otros sistemas que protegen al organismo, como pulmones, intestinos y el tracto genitourinario. La acción de las lágrimas y la orina también contribuye a arrojar mecánicamente a los patógenos, mientras que el mucus secretado por el tracto respiratorio y gastrointestinal sirve para atraparlos.

Barreras químicas. Son secretadas por la piel y el tracto respiratorio, como los *péptidos antimicrobianos*, como las *β-defensinas*, y las enzimas como la *lisozima* y la *fosfolipasa A2* en saliva, lágrimas y leche materna, que son también antibacterianas.

Barreras biológicas. Como las secreciones vaginales sirven de barrera cuando se convierten en un líquido ligeramente ácido y dentro de los tractos genitourinario y gastrointestinal, la flora comensal sirve como barrera biológica al competir con las bacterias patógenas por nutrientes y espacio, y en ocasiones cambiando las condiciones de su ambiente, como el pH o la disponibilidad de hierro. Lo anterior reduce la probabilidad de que los patógenos lleguen a alcanzar un número suficiente para causar una enfermedad.

También el semen contiene *defensinas* y zinc para aniquilar a los patógenos; en el estómago, el jugo gástrico ácido y las proteasas sirven de defensas contra los patógenos ingeridos.

SISTEMA INMUNE INNATO

Las defensas de este sistema no son específicas, esto significa que los sistemas responden a los patógenos de una manera genérica y no confieren inmunidad a largo plazo.

Dentro de las defensas del sistema inmune se incluyen las *citocinas*, que son las responsables de la comunicación entre los leucocitos promoviendo la quimiotaxis. Estas citocinas reclutan a las células inmunes en el sitio de la infección y promueven el alivio del tejido dañado, además de eliminar a los patógenos.

Otro componente de las defensas es el sistema del complemento, constituido por una "cascada bioquímica" que ataca la superficie de las células

extrañas por medio de *anticuerpos*. Consiste en más de 20 diferentes proteínas y recibe este nombre por su capacidad de "complementar" el aniquilamiento de los patógenos

Después de que las proteínas del complemento se unen al microbio, éstas activan sus proteasas, las cuales a su vez activan a otras proteasas del complemento y así sucesivamente en forma de una "cascada catalítica" que amplifica la señal inicial.

La "cascada" resulta en la producción de péptidos que atraen a las células inmunes, aumentan la permeabilidad vascular y alteran la superficie (*opsonice*) del patógeno, haciéndolo más susceptible a su destrucción. El complemento puede también aniquilar directamente al invasor disolviendo su membrana plasmática.



Figura 23.3. Microscopia electrónica de barrido de una muestra de sangre en circulación. Obsérvense los eritrocitos (glóbulos rojos), leucocitos y varias plaquetas.

Barreras celulares

Los leucocitos actúan en forma independiente como organismos unicelulares y representan un "segundo brazo" del sistema inmune innato. Dentro de los leucocitos se incluyen los fagocitos (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas), células "mast", eosinófilos, basófilos y células "natural killers" (fig. 23.3).

Todas estas células identifican y eliminan a los patógenos, ya sea mediante contagio o ingestión. Las células innatas son también mediadores importantes en la activación del sistema inmune adaptativo.

Células que procesan antígenos

Una célula que procesa antígenos o célula accesoria es la que expone al complejo antígeno sobre la superficie del MHC. Las células T pueden reconocer este complejo usando su receptor (*T-cell receptor*, TCR) (fig. 23.4).

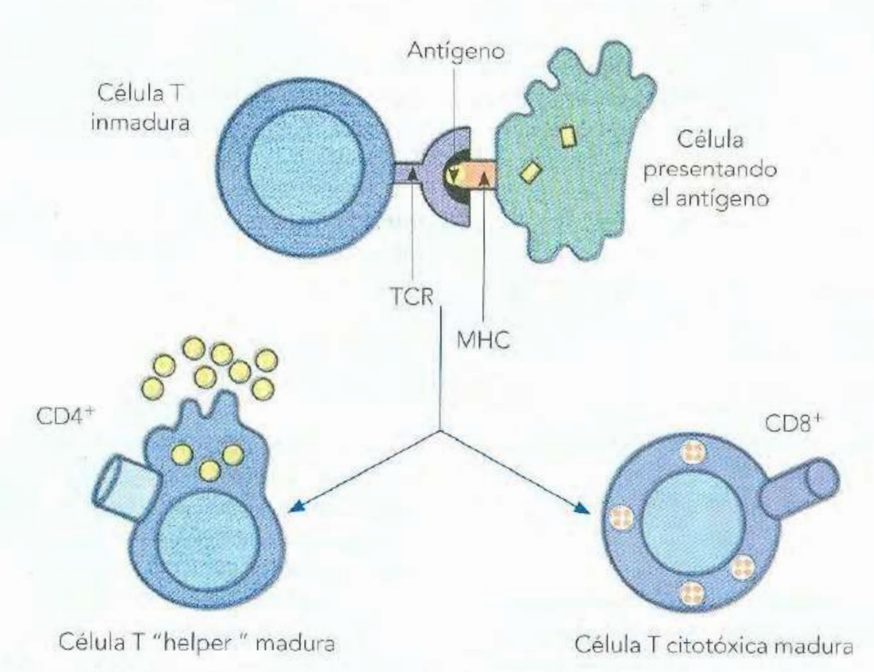


Figura 23.4. La exposición al antígeno estimula a las células T inmaduras, para hacerse, ya sea "citotóxicas" $CD8^+$ o células "helper" $CD4^+$.

Hay tres tipos de células que reconocen a los antígenos:

Células dendríticas (DC). Tienen el más amplio margen de reconocimiento del antígeno y son, probablemente, las más importantes APC. Están en contacto con el ambiente externo, principalmente se localizan en piel, nariz, pulmones, estómago e intestinos. A estas células se les nombra así por su semejanza con las dendritas neuronales, ya que ambas tienen proyecciones como espinas, pero de ninguna manera se hallan relacionadas con el sistema nervioso.

Macrófagos. Son también $CD4^{+}$ y son susceptibles a la infección por VIH. Son células versátiles que residen dentro de los tejidos y producen un amplio dispositivo de enzimas, complemento y factores reguladores como la interleucina 1.

Células B (linfocitos B). Pueden eficientemente exponer el antígeno a un anticuerpo específico, pero son ineficientes como APC para la mayoría de otros antígenos. Una célula B identifica a los patógenos cuando los anticuerpos sobre su superficie se unen a un antígeno extraño. Este complejo antígeno-anticuerpo es capturado por la célula B y procesado por proteólisis en péptidos.

Cuando la célula B activada comienza a dividirse, sus descendientes (*plasma cells*) secretan millones de copias del anticuerpo que reconoce a ese antígeno. Estos anticuerpos circulan en el plasma sanguíneo y en la linfa, se fijan a los patógenos que expresan el antígeno y los marcan para ser destruidos por el complemento o por los fagocitos.

SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO

El sistema inmune adaptativo evolucionó en los primeros vertebrados, permitiendo una fuerte respuesta inmune, así como una memoria inmunológica. La respuesta es antígeno-específica y requiere el reconocimiento de antígenos no propios durante un proceso llamado reconocimiento de antígenos.

LINFOCITOS

Las células del sistema inmune adaptativo son un tipo especial de leucocitos, representadas por las células B y T derivadas de las células *stem* hemopoyéticas de la médula ósea. Las células B están relacionadas con la respuesta inmune humoral, y las células T, en la respuesta inmune por medio de células (fig. 23.5).

Los dos principales subtipos de células T son las células killer T y las células helper T. Un tercer subtipo son las células gamma-delta T ($\gamma\ \delta$ T) que reconocen antígenos intactos que no están unidos a los receptores MHC.

CÉLULAS T

Las células T se llaman así porque se producen en la médula ósea, pero maduran en el timo, a diferencia de las células B, las cuales se producen y maduran en la médula ósea.

Hay tres principales subtipos de células T:

- Células T "helper" (células Th). Permiten que las células inmunes entren en acción.
- Células T "supresoras" (células Ts). Impiden las reacciones inmunes específicas.
- Células T "citotóxicas" (células Tc). Aniquilan a las células cancerosas o a las infectadas por virus.

Las células T pertenecen al grupo de células blancas conocidas como linfocitos, y desempeñan un papel central en la inmunidad mediada por células. Estas células pueden ser distinguidas de otros tipos de linfocitos, como las células B y las células natural killer (NK) por la presencia de un receptor especial en su superficie llamado "receptor celular T" (TCR).

La abreviación *T*, en la célula *T*, procede de timo, puesto que es el órgano principal responsable de la maduración de dichas células (fig. 23.6).

CÉLULAS T CITOTÓXICAS (O CÉLULAS KILLER T)

Las células killer T son un subgrupo de linfocitos T que aniquilan a las células infectadas por virus (y otros patógenos), o también a células dañadas o disfuncionales. Lo mismo que las células B, cada tipo de célula T reconoce un antígeno diferente.

Estas células matan por medio de la liberación de pequeños gránulos citoplásmicos de naturaleza proteínica, llamados "perforinas", que al formar poros en la membrana plasmática de la célula blanco

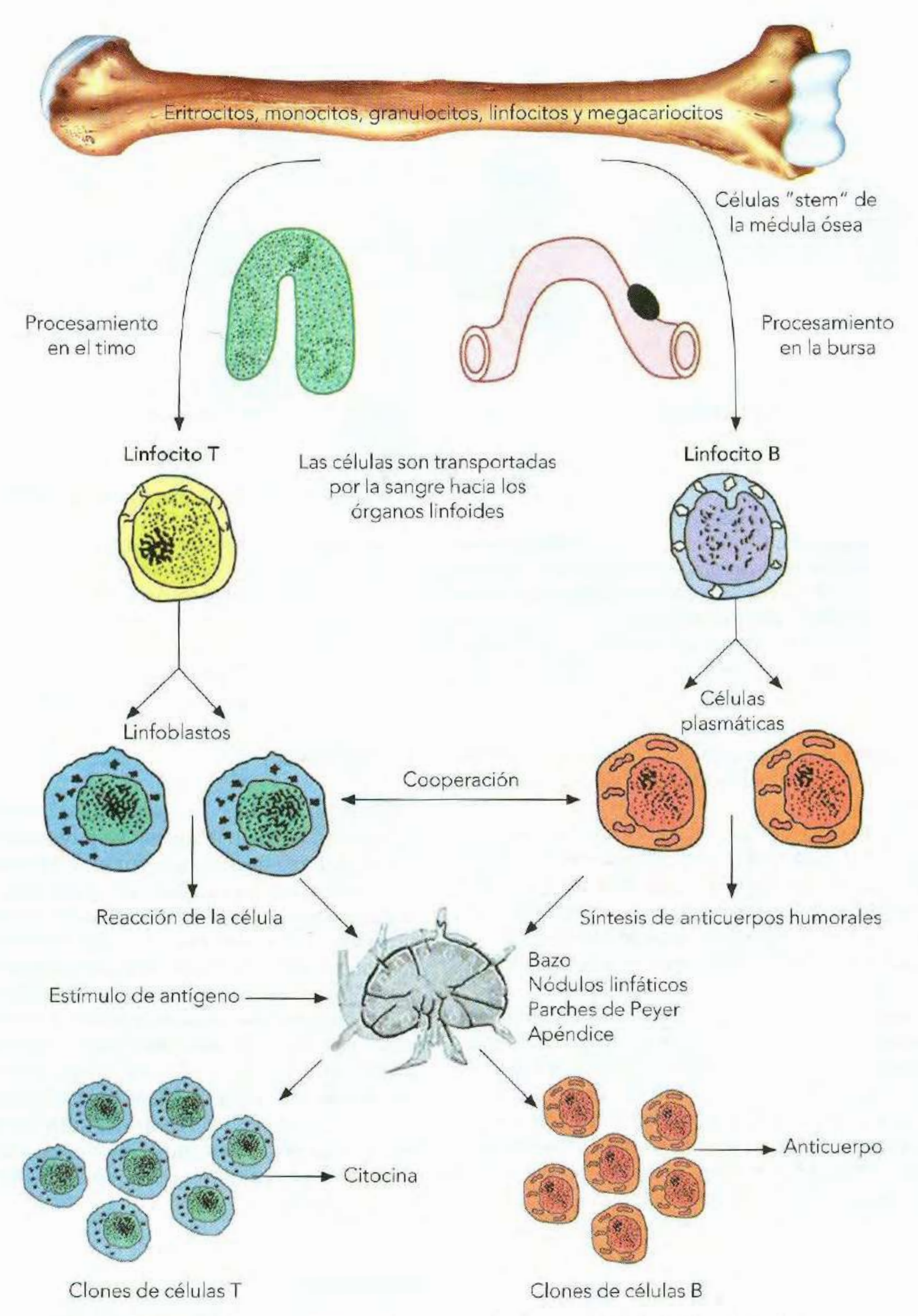


Figura 23.5. Producción de linfocitos T y linfocitos B, a partir de células de la médula ósea.

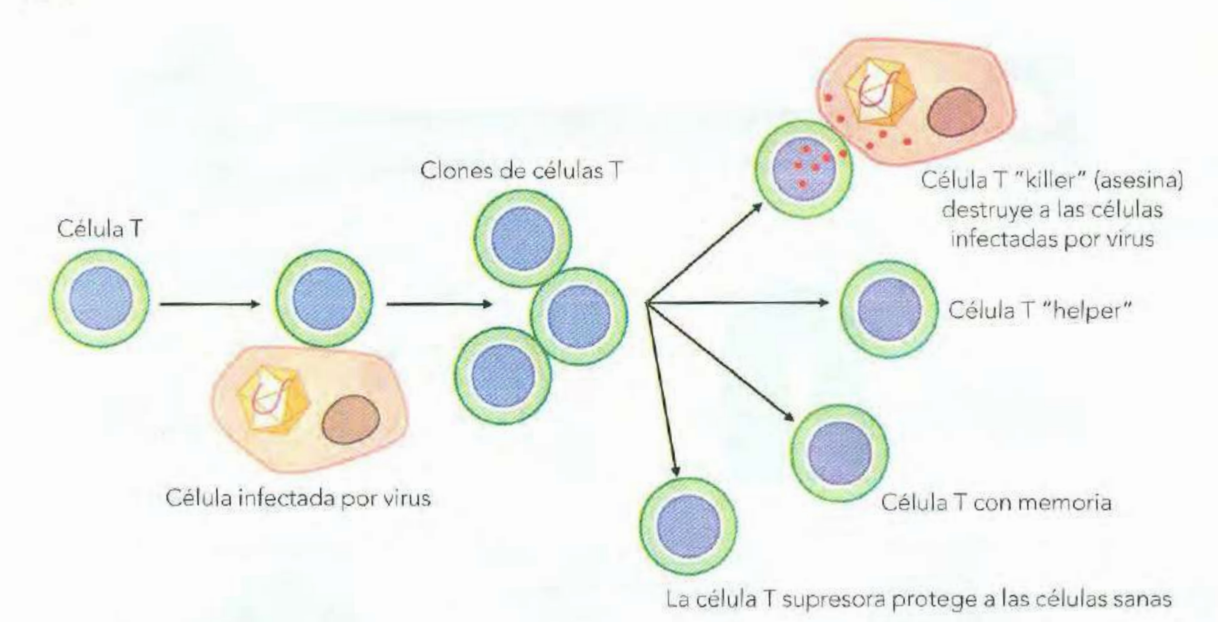


Figura 23.6. Las células T (un tipo de linfocito) realizan un papel importante en el sistema inmune. Cuando una célula T encuentra un virus invasor, se comienza a dividir, formando cuatro diferentes tipos de células T, cada una con diferente función: las células asesinas (*Killer T cells*), que destruyen las células que han sido infectadas por virus; las células helper T, que estimulan a las células B para producir anticuerpos (las células T no producen anticuerpos), y las células T supresoras, que protegen a las células sanas de ser atacadas por virus. Las células T con memoria continúan en el torrente sanguíneo para evitar una reinfección.

permiten a las serina-proteasas (*granzymes*) entrar en la célula y producirle necrosis o inducir la apoptosis.

La capacidad de las células T para aniquilar a las células hospederas es particularmente importante porque previene la replicación de los virus. La activación de estas células T requiere una señal de activación por el complejo MHC-antígeno, o una señal adicional dada por las células helper T (fig. 23.7).

Las células NK son linfocitos citotóxicos que constituyen un componente principal del sistema inmune innato que destruye células tumorales cancerosas, o que han sido infectadas por virus.[2]

La distinción entre apoptosis y lisis celular es importante en inmunología, ya que la lisis de una célula infectada por virus únicamente liberaría a los viriones, mientras que la apoptosis lleva a la destrucción de los virus contenidos adentro.

Células helper T

Las células helper T regulan tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa y ayudan a determinar cuál tipo de respuesta inmune debe hacer el organismo para un patógeno en particular. Estas células no tienen actividad citotóxica y no eliminan directamente a las células infectadas o a los patógenos, más bien controlan la respuesta inmune dirigiendo a otras células para que realicen estas tareas.

La activación de una célula helper T en descanso permite que se liberen citocinas y otras señales. En la figura 23.8 aparecen como flechas (en verde), que estimulan la actividad de los macrófagos, de las células killer T y las células B; estas últimas producen anticuerpos. La estimulación de las células B y los macrófagos conduce a una proliferación de células helper T.

Anticuerpos

Los anticuerpos son proteínas del sistema inmune llamadas inmunoglobulinas, que están formadas

[2]Las células NK no se deben confundir con las células Natural Killer T (NKT).

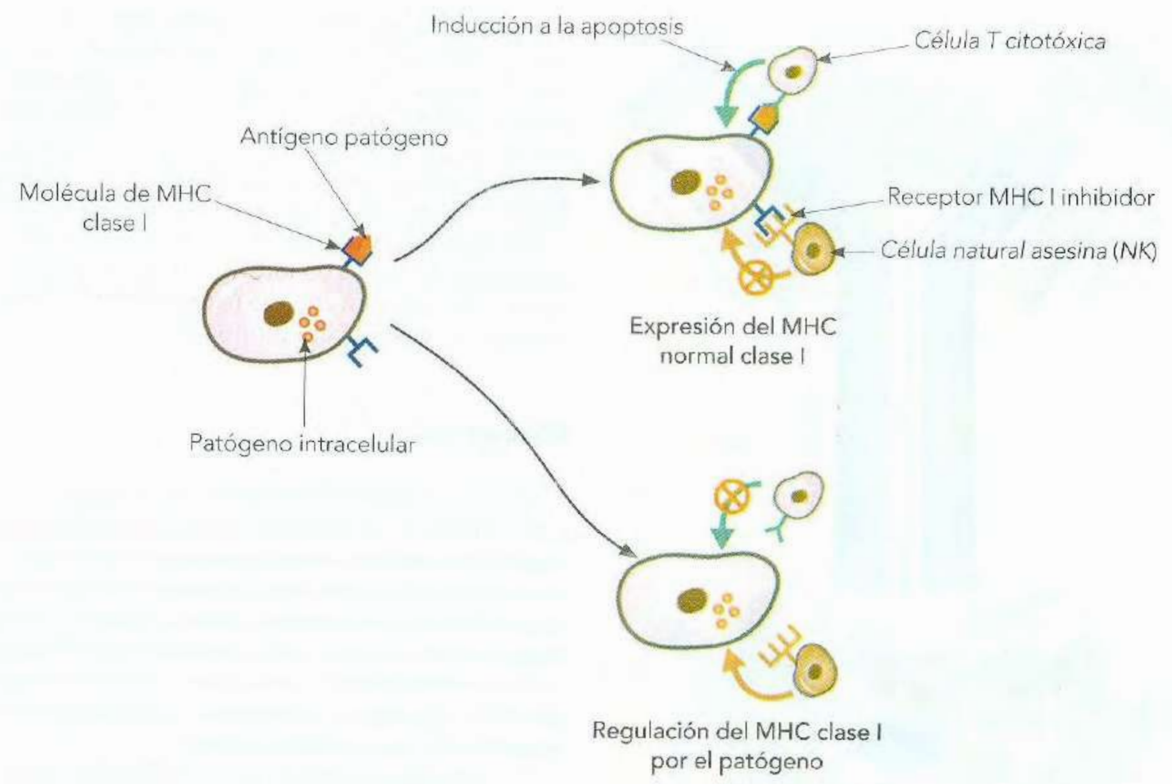


Figura 23.7. Demostración esquemática de las actividades complementarias de las células T citotóxicas y de las células NK.

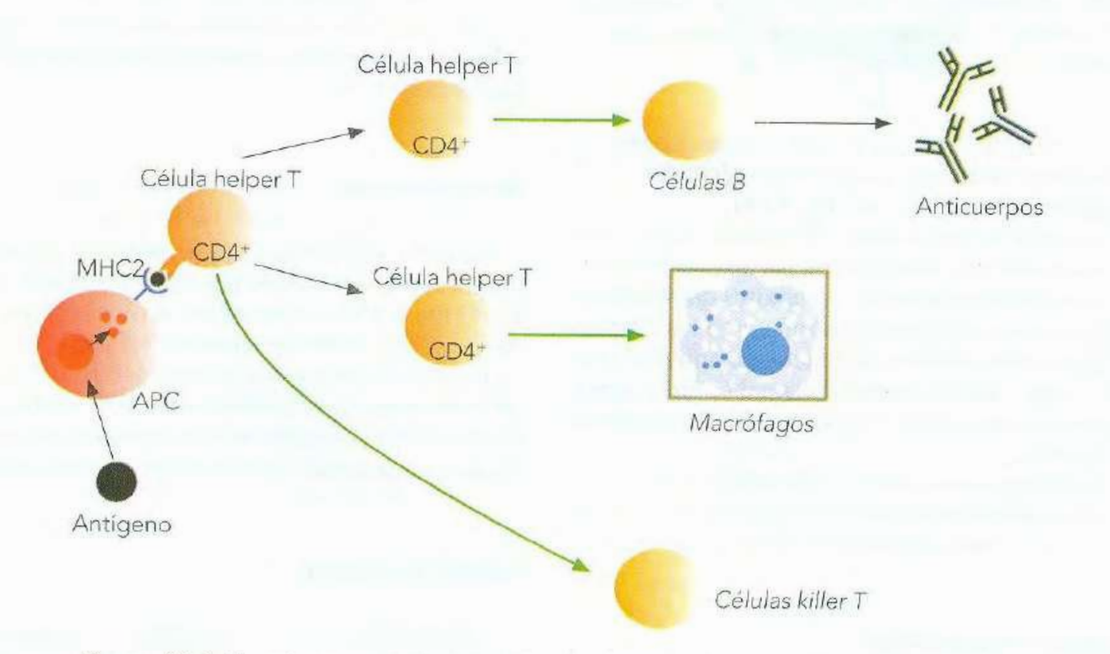


Figura 23.8. Función de las células helper T. Las células APC reconocen los antígenos y los entregan a las moléculas MHC2 de las células helper T. Al activarse la célula helper T, envía señales de activación a los macrófagos, killer T y células B (las señales aparecen en verde).

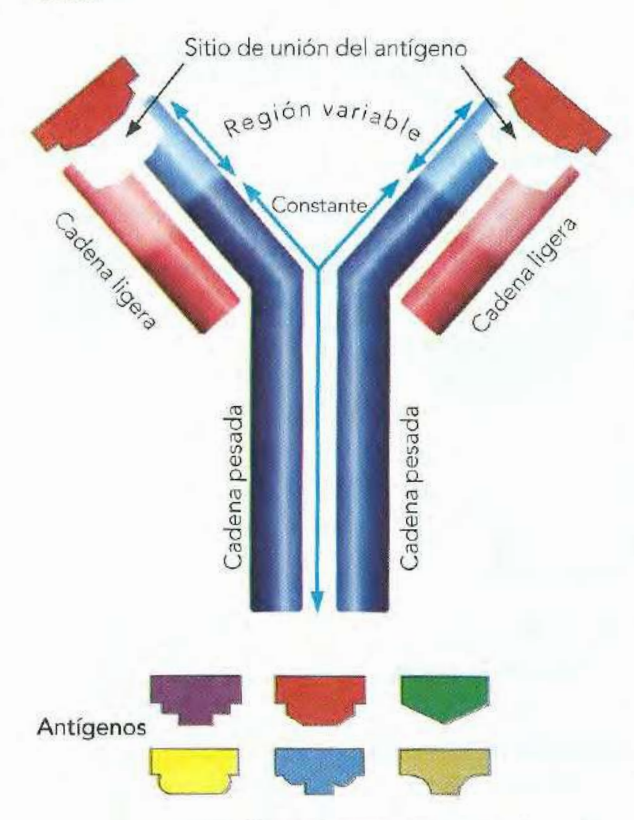


Figura 23.9. Todo anticuerpo consta de cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas y dos ligeras, unidas para formar una molécula en forma de "Y". Cada anticuerpo se une a un antígeno específico, de la misma manera como interaccionan la "llave y el candado".

por dos cadenas pesadas y dos ligeras. La región variable permite que el anticuerpo reconozca a su antígeno correspondiente (fig. 23.9).

Los anticuerpos pueden neutralizar directamente a sus objetivos, uniéndose a las toxinas bacterianas o interfiriendo con los receptores que los virus y las bacterias utilizan para infectar a las células.

El tipo más efectivo de anticuerpo antiviral es el anticuerpo "neutralizante", el cual se une a la envoltura e impide que el virus entre en la célula hospedera.

Durante el curso de una infección viral el anticuerpo es más efectivo en la etapa temprana, antes de que el virus haya entrado en su célula blanco.

Memoria inmunológica

La memoria inmunológica puede ser pasiva de breve término, o activa de largo término.

Cuando las células B y T son activadas y comienzan a replicarse, algunas de sus descendientes se convertirán en células con memoria de largo término. A través de toda la vida de un animal estas células con memoria recordarán cada patógeno específico que se encuentren y desarrollarán una respuesta fuerte si ese tipo de patógeno es detectado otra vez.

Esta memoria es "adaptativa", porque se presenta durante la vida de un individuo como una adaptación a la infección con ese patógeno y el sistema inmune se prepara para futuros encuentros.

Memoria pasiva

Los recién nacidos son vulnerables a la infección por microbios, sin embargo, existe una protección pasiva provista por la madre durante el embarazo, debido a un tipo particular de anticuerpo llamado IgG, el cual es transportado desde la madre al feto directamente a través de la placenta, de tal modo que los niños pueden tener altos niveles de anticuerpos, inclusive al nacimiento, comparables en especificidad con los de su madre.

Por otra parte, también la leche materna contiene anticuerpos, los cuales son transferidos al intestino del recién nacido y lo protegen de las infecciones hasta que por sí mismo pueda sintetizar sus propios anticuerpos. Esta inmunidad pasiva generalmente puede durar desde unos pocos días hasta varios meses.

Memoria activa

La memoria activa de largo plazo es adquirida después de una infección seguida por una activación de células B y T. La inmunidad activa también puede generarse artificialmente por vacunación.

La mayoría de las vacunas virales están basadas en virus atenuados, mientras que las vacunas bacterianas están basadas en componentes acelulares de microorganismos, que incluyen toxinas inocuas.

Inmunidad antiviral

Los virus dentro de su ciclo replicativo tienen relativamente un periodo extracelular breve antes de infectar a las células hospederas, y otro periodo intracelular largo, durante el cual efectúan su replicación.

El sistema inmune tiene mecanismos que pueden atacar al virus en ambas fases de su ciclo de replicación, que involucran factores tanto específicos como no específicos.

Uno de estos factores son los interferones (IFN), que son glucoproteínas fabricadas por las células del sistema de la mayoría de los vertebrados, en respuesta a los retos provocados por virus, parásitos y células tumorales.

También los interferones son producidos en respuesta a la presencia de ARN de doble banda, el cual es un indicador clave de infección viral.

Los interferones ayudan en la respuesta inmune, inhibiendo la replicación viral dentro de la célula hospedera, activando a las células natural killers y a los macrófagos, aumentando la exposición del antígeno a los linfocitos e induciendo la resistencia de las células huésped a la infección viral.

Los interferones tipo 1, producidos por células en respuesta a una infección viral, son muy diferentes a los interferones gamma, producidos por células T $CD4^+$ y $CD8^+$, en respuesta a una estimulación antigénica.

Los interferones con efectos antivirales detienen la síntesis de las proteínas en la célula huésped.

TIPOS DE INTERFERÓN

Hay tres principales clases de interferones descritas en los humanos de acuerdo con el tipo de receptor:

a) *Interferón tipo I.* Todos estos interferones se unen al receptor específico de la superficie celular conocido como receptor 2, IFN-α también conocido como IFNAR2, que consiste en dos cadenas (fig. 23.10). Interferones tipo I, presentes en los humanos, son el IFN-α, IFN-β e IFN-ω. Inhiben tanto la replicación viral como la proliferación celular y también la capacidad de las células para lisar a las células infectadas por virus.
b) *Interferón tipo II.* Se une al interferón receptor gamma (IFNGR), que en los humanos es el interferón gamma IFN-γ (fig. 23.11).
c) *Interferón tipo III.* Éste consta de tres interferones lambda (IFN-λ) denominados IFN-λ1, IFN-λ2 e IFN-λ3. Estos interferones (IFN) dan una señal por medio de los complejos receptores CRF2-4 y CRF2-12 (cuadro 23.2).

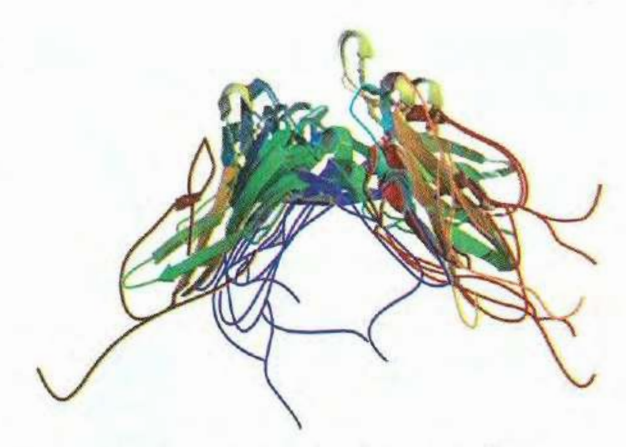


Figura 23.10. Interferón receptor 2 (alfa).

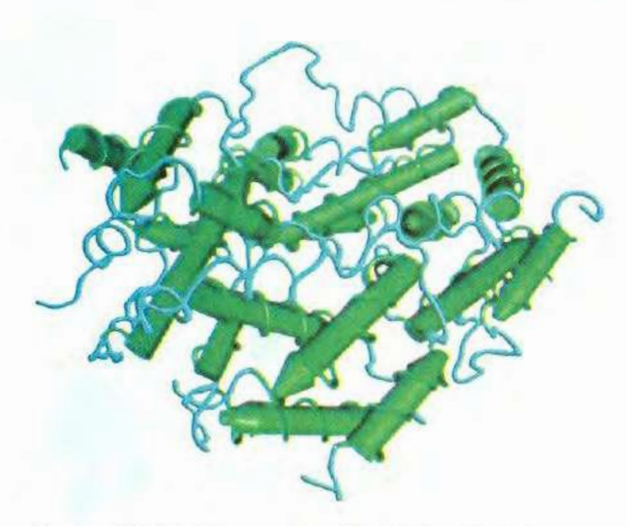


Figura 23.11. Estructura en 3D del interferón humano gamma, IFN-γ.

Cuadro 23.2. Uso clínico de los interferones.

Interferón	*Uso terapéutico*
IFN-alfa IFN-beta	Hepatitis B (crónica) Hepatitis C Herpes zóster Virus del papiloma Virus Rhino (únicamente profiláctico) Verrugas (*warts*)
IFN-gamma	Lepra Leshmaniasis Toxoplasmosis Enfermedad crónica granulomatosa (CGD)

Adaptado de Mims, *Medical Microbiology*, 1993.

Además de sus efectos antiproliferativos, los IFN se han empleado para el tratamiento de una variedad de tipos de cáncer.

El interferón por inducción viral

Todas las clases de interferones son importantes para combatir las infecciones por virus de ARN. Estos interferones secretan, cuando se hallan en la célula, grandes cantidades de ARNds, ya que normalmente este ARNds está presente en muy bajas cantidades (fig. 23.12).

Cuando una célula muere debido a una infección por virus de *ARN citolítico*, miles de virus infectarán a las células circundantes; sin embargo, como estas células han recibido el interferón, comienzan a producir grandes cantidades de una proteína conocida como proteína cinasa o *PKR*, que inhibe la replicación viral y la función normal de los ribosomas virales, lo cual conduce a la eliminación tanto del virus como de las células susceptibles.

Células citotóxicas T

Las principales células efectoras, las cuales están involucradas en la eliminación de la infecciones virales, son los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ específicos a virus (fig. 23.13).

Estas células reconocen los antígenos virales que han sido sintetizados dentro del núcleo celular o en el citosol y los distinguen de los que han sido degradados.

La importancia de los *linfocitos T citotóxicos* (CTL) en la eliminación de la infección viral ha sido demostrada en una amplia variedad de infecciones tanto en animales de laboratorio como en el humano.

Sin embargo, no todas las respuestas al virus por CTL son benéficas al hospedero, ya que en algunos casos la destrucción del tejido causado por el CTL específico al virus es mayor que el daño producido por el virus mismo; un ejemplo de esto es la hepatitis fulminante asociada a casos por infección del virus de la hepatitis B.

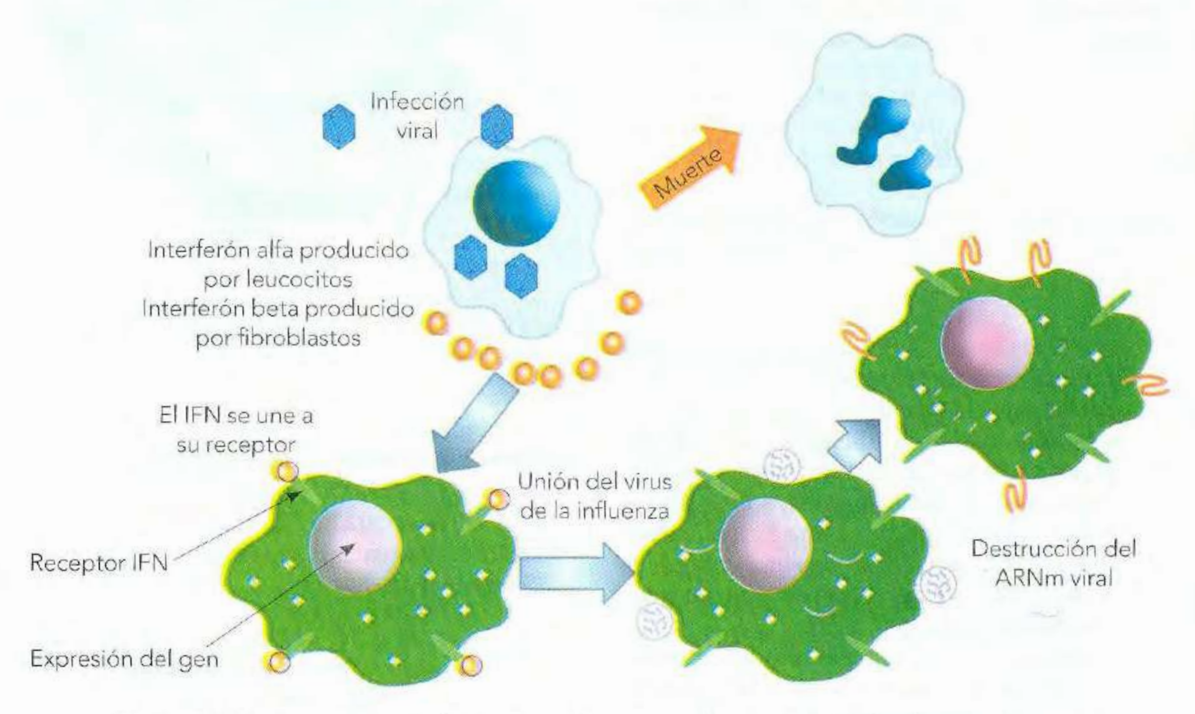


Figura 23.12. Proceso en el cual un virus, al infectar a una célula, la puede aniquilar, o en el caso de que ataque a otras, éstas ya estarán protegidas por los interferones alfa, producidos por otras células. Al final el virus no se puede replicar, puesto que su ARNm es destruido.

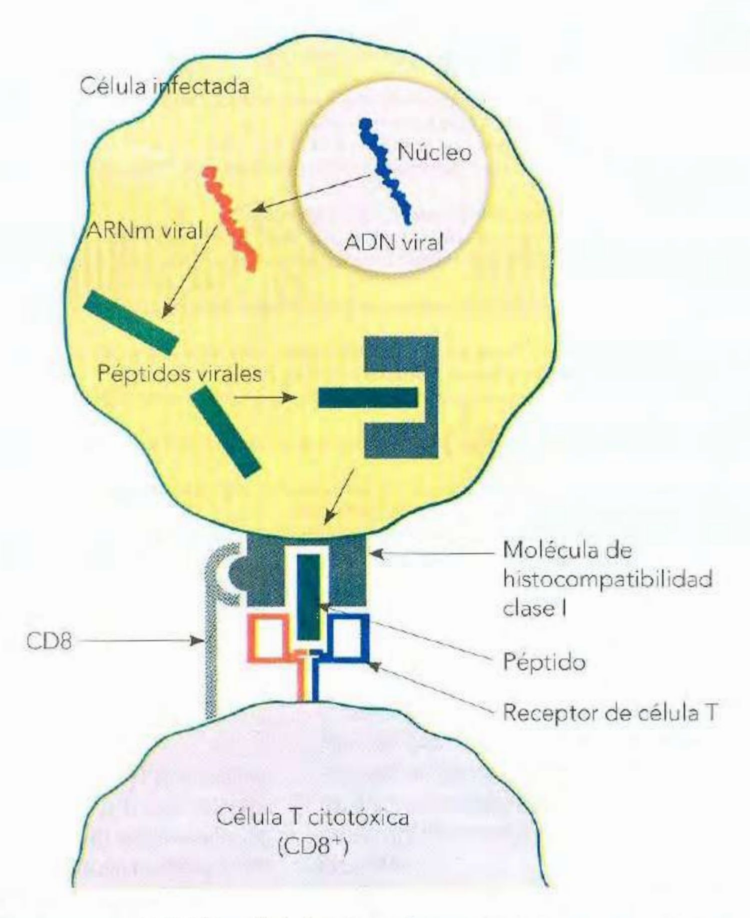


Figura 23.13. Las células CD8$^+$ T son linfocitos T citotóxicos (CTL) que secretan moléculas que destruyen a las células infectadas por virus.

BIBLIOGRAFÍA

Alcamí, A., Symons, J. A. y Smith, G. L., "The vaccinia virus soluble alpha/beta interferon (IFN) receptor binds to the cell surface and protects cells from the antiviral effects of IFN", *J. Virol.*, **74(23)**:11230-11239, 2000.

Barclay, A., "Membrane proteins with immunoglobulin-like domains-a master superfamily of interaction molecules", *Semin. Immunol.*, **15(4)**:215-223, 2003.

Bergman, Y. y Cedar, H., "A stepwise epigenetic process controls immunoglobulin allelic exclusion", *Nat. Rev. Immunol.*, **4(10)**:753-761, 2004.

Cole, S. P., Campling, B. G., Atlaw, T. y cols., "Human monoclonal antibodies", *Mol. Cell. Biochem.*, **62(2)**:109-120, 1984.

Edelman, G. M. y Gally, J. A., "The nature of Bence-Jones proteins. Chemical similarities to polypetide chains of myeloma globulins and normal gamma-globulins", *J. Exp. Med.*, **116**:207-227, 1962.

Honjo, T. y Habu, S., "Origin of immune diversity: genetic variation and selection", *Ann. Rev. Biochem.*, **54**:803-830, 1985.

Hozumi, N. y Tonegawa, S., "Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **73(10)**:3628-3632, 1976.

Huber, R., "Spatial structure of immunoglobulin molecules", *Klin Wochenschr*, **58(22)**:1217-1231, 1980.

LeBien, T. W., "Fates of human B-cell precursors", *Blood*, **96(1)**:9-23, 2000.

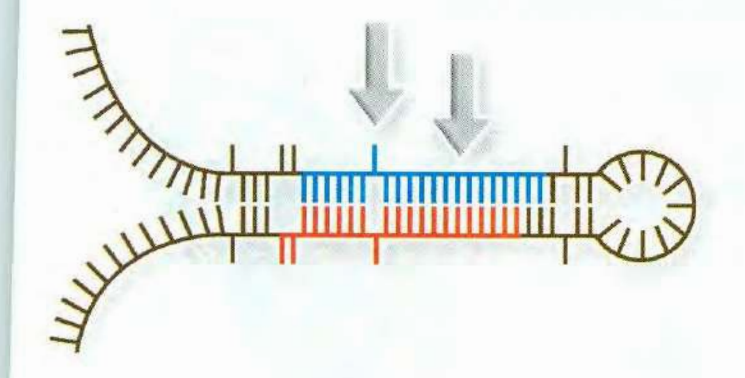
Lin, R. J., Liao, C. L., Lin, E. y Lin, Y. L., "Blocking of the alpha interferon-induced Jak-Stat signaling pathway by Japanese encephalitis virus infection", *J. Virol.*, **78(17)**:9285-9294, 2004.

Litman, G. W., Rast, J. P., Shamblott, M. J. y cols., "Phylogenetic diversification of immunoglobulin genes and the antibody repertoire", *Mol. Biol. Evol.*, **10(1)**:60-72,1993.

Mian, I., Bradwell, A. y Olson, A., "Structure, function and properties of antibody binding sites", *J. Mol. Biol.*, **217(1)**:133-151, 1991

Minks, M. A., West, D. K., Benvin, S. y Baglioni, C., "Structural requirements of double-stranded RNA for the activation of 2',5'-oligo(A) polymerase and protein kinase of interferon-treated HeLa cells", *J. Biol. Chem.*, **254(20)**:10180-10183, 1979.
Neuberger, M., Ehrenstein, M., Rada, C. y cols., "Memory in the B-cell compartment: antibody affinity maturation", *Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **355(1395)**:357-360, 2000.
Parker, D., "T cell-dependent B cell activation", *Ann. Rev. Immunol.*, **11**:331-360, 1993.
Raju, T. N., "The Nobel chronicles. 1972: Gerald M. Edelman (b 1929) and Rodney R. Porter (1917-85)", *Lancet*, **354(9183)**:1040, 1999.
Ravetch, J., Bolland, S., "IgG Fc receptors", *Ann. Rev. Immunol.*,**19**:275-290, 2001.
Reen, D. J., "Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)", *Methods Mol. Biol.*, **32**:461-466, 1994.
Roux, K., "Immunoglobulin structure and function as revealed by electron microscopy", *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, **120(2)**:85-99, 1999.
Silverstein, A. M., "Labeled antigens and antibodies: the evolution of magic markers and magic bullets", *Nat. Immunol.*, **5(12)**:1211-1217, 2004.
Takaoka, A., Hayakawa, S., Yanai, H. y cols., "Integration of interferon-alpha/beta signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence", *Nature*, **424(6948)**:516-523, 2003.
Tolar, P., Sohn, H. W. y Pierce, S. K., "Viewing the antigen-induced initiation of B-cell activation in living cells", *Immunol. Rev.*, **221**:64-76, 2008.
Underdown, B. y Schiff, J., "Immunoglobulin A: strategic defense initiative at the mucosal surface", *Ann. Rev. Immunol.*, **4**:389-417, 1986.
Van Epps, H. L., "Michael Heidelberger and the demystification of antibodies", *J. Exp. Med.*, **203(1)**:5, 2006.
Watanabe, Y., "Fifty years of interference", *Nat. Immunol.*, **5(12)**:1193, 2004.
Winau, F., Westphal, O. y Winau, R., "Paul Ehrlich-in search of the magic bullet", *Microbes Infect.*, **6(8)**:786-789, 2004.

24



El ARN de interferencia: un sistema para degradar un virus invasor de ARN

EL ARN DE INTERFERENCIA (ARNi)

El descubrimiento del ARNi estuvo precedido por las observaciones de inhibición transcripcional por ARN antisentido (*antisense*) expresado en vegetales transgénicos a principios de la década de 1990. Después de estas observaciones, en varios laboratorios del mundo se buscó la presencia de este fenómeno en otros organismos.

Históricamente, el ARNi se conoció con otros nombres, como *silenciador de genes*, *silenciador de transgenes* y *supresor*. No fue sino hasta que estos procesos aparentemente desconectados fueron totalmente comprendidos cuando se hizo claro que todos ellos describían el fenómeno del ARNi.

Finalmente, hasta 1998, Craig C. Mello y Andrew Fire publicaron en la revista *Nature* un artículo sobre un potente efecto de silenciamiento de un gen, después de inyectar ARN de doble banda (ARNds) en el gusano *C. elegans*.

Al investigar la regulación de la producción de proteína en el músculo de este pequeño gusano, observaron que ni el ARNm ni el ARN antisentido tenían efecto sobre la producción de la proteína, pero en cambio el ARN de doble banda (ARNds) silenciaba exitosamente el gen señalado; como resultado de este trabajo acuñaron el término de ARNi o ARN de interferencia.

Este descubrimiento fue particularmente notable, ya que representaba la primera identificación del agente causal para el fenómeno de silenciamiento. Por el mencionado gran logro, Fire y Mello recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 2006.

Cabe aclarar que las únicas moléculas de ARN que se encuentran normalmente en el citoplasma de la célula son moléculas de ARN de una sola banda; por tanto, si la célula se encuentra con moléculas de ARN de doble banda (ARNds), entonces utiliza su enzima (Dicer) para cortarla en pequeños fragmentos de ARNi.

Al complejo de ARNi y proteína se le llama "complejo ARN-inductor de silenciamiento" o RISC (por sus siglas en inglés).

La idea básica es que un ARN de doble banda (ARNds) cuando es introducido en una célula, ésta lo degrada, lo mismo que a cualquier copia sintetizada a partir de ese ARNm. Esto se debe a que una vez que el ARNm ha sido roto, sus extremos no están protegidos por la tapa 5' y la cola de poli (A) 3'⁻, y al estar libres los dos fragmentos pueden ser destruidos rápidamente.

El ARNi (o ARNds), además de representar un proceso de silenciamiento postranscripcional de la expresión de un gen específico, lo utilizan las células como un antiguo sistema de defensa para de-

gradar el ARN de un virus invasor o de otros ARNds de doble banda.

Las variantes de ARNi se hallan en eucariotes multicelulares, desde vegetales hasta Drosophila, nematodos y humanos. La aplicación del ARNi, utilizando ARNds de doble banda, ha sido útil en células humanas y en otras células de vertebrados, donde está presente como un segundo sistema de defensa.

EL PROCESO DE SILENCIAMIENTO POR EL ARNds EXÓGENO O ENDÓGENO

El ARNds endógeno o exógeno inicia el proceso activando a la ribonucleasa o proteína Dicer[1] (ribonucleasa III), la cual rompe las moléculas de ARN de doble banda (ARNds) en fragmentos cortos (ARNmi y ARNsi) de 19 pares de bases (~2 giros de una doble hélice) con dos nucleótidos adicionales en el extremo opuesto de cada banda (figs. 24.1 y 24.2).

El ARNmi (ARNmicro) inhibe la traducción del ARNm, y el ARNsi (*small interference* ARN) lo destruye.

El ARNi está controlado por el RISC[2] inducido por moléculas pequeñas de ARN de doble-banda (ARNsi) en el citoplasma celular.

Los componentes activos del complejo RISC son endonucleasas llamadas proteínas argonauta,[3] las cuales rompen la banda del ARNm etiquetado, que es complementario al ARNsi (fig. 24.3).

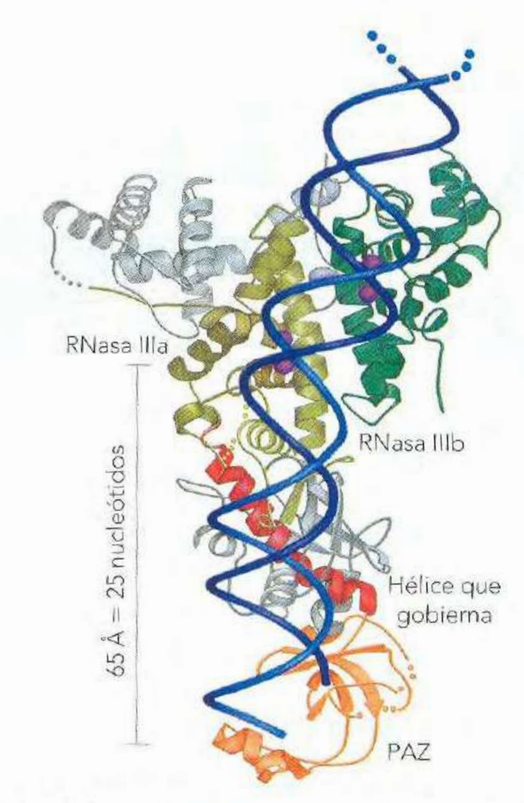


Figura 24.1. La enzima ribonucleasa III (RNasa) llamada Dicer, es la que cataliza el rompimiento del ARN de doble banda (en azul) en pequeños ARN de interferencia (ARNsi o ARNmi). El área de la ribonucleasa RNasa IIIa se muestra en amarillo, y la IIIb, en verde, el área PAZ, en naranja, y la hélice que gobierna se destaca con color rojo.

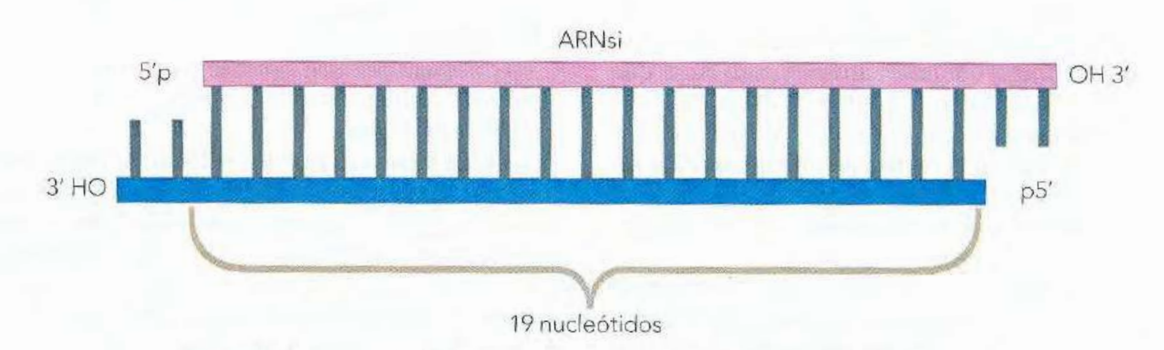


Figura 24.2. El pequeño ARN de interferencia, ARNsi (*small interfering ARN*), es un fragmento de la doble banda.

[1]Emily Bernstein, una estudiante graduada del grupo de Greg Hannon del Cold Spring Harbor Laboratory, fue quien dio el nombre de Dicer a la enzima que corta el ARNds.

[2]El RISC en los vegetales es conocido como *Post-Transcriptional Gene Silencing* o PTGS.

[3]Las proteínas argonauta y los pequeños ARNsi de interferencia (ARNsi) son los componentes clave del componente efector ARN de interferencia y el RISC.

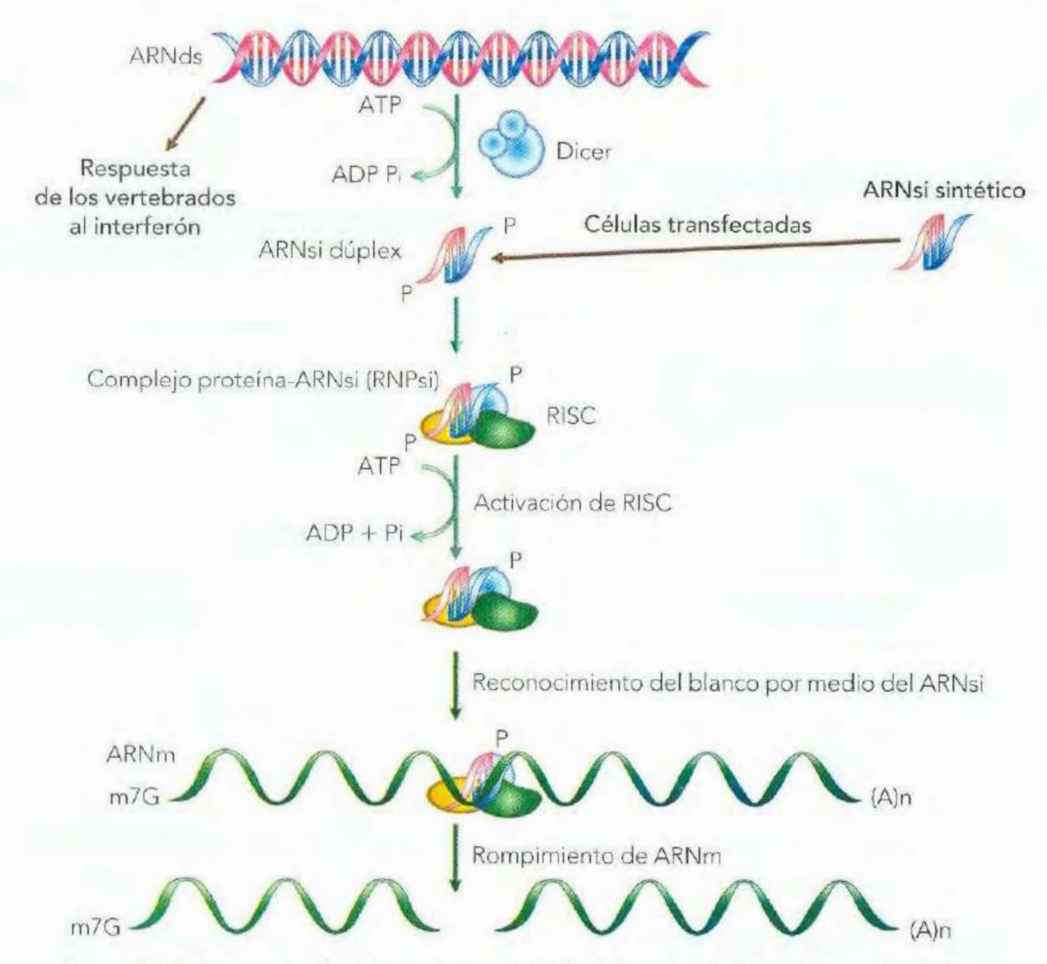


Figura 24.3. Representación del rompimiento del ARN de doble banda (ARNds) por medio del Dicer (ribonucleasa). El uso de un ARNsi sintético (parte superior derecha) puede silenciar al ARNm, por medio del complejo RISC. (Fuente: Dykxhoorn, D. M., Novina, C.D. y Sharp, P. A., "Killing the Messenger: Short RNAs that Silence Gene Expression", *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, **4**:457-467, 2003.

Los ARNmi endógenos (ARNmi), especialmente los de animales, tienen comúnmente un apareamiento incompleto de bases para el blanco, e inhiben la traducción de diferentes ARNm con similares consecuencias.

Por el contrario, los ARNsi exógenos se aparean específicamente base con base, e inducen el rompimiento del ARNm únicamente en un solo blanco. Sin embargo, el ARNmi y el ARNsi comparten la misma maquinaria celular a lo largo de todo el proceso desde el principio.

Para el proceso del ARNi son clave los pequeños ARN de interferencia, los cuales tienen secuencias de nucleótidos complementarias para una banda "etiquetada" de ARN.

El ARNsi facilita que el ARNm "marcado" pueda ser roto en pequeños fragmentos, los cuales ya no pueden ser convertidos en proteínas.

Los pequeños ARNsi son los que intervienen en el ARN de interferencia y los ARNmi en los procesos relacionados con la represión de la traducción (fig. 24.4).

Cuando el ARNds es exógeno (procedente de una infección por un virus de ARN), el ARN es importado directamente al citoplasma y roto en pequeños fragmentos (ARNsi) por la enzima Dicer. Es decir, que los dos caminos, tanto para el ARNds exógeno como para el endógeno, convergen en el complejo RISC, el cual interviene en el silenciamiento del gen.

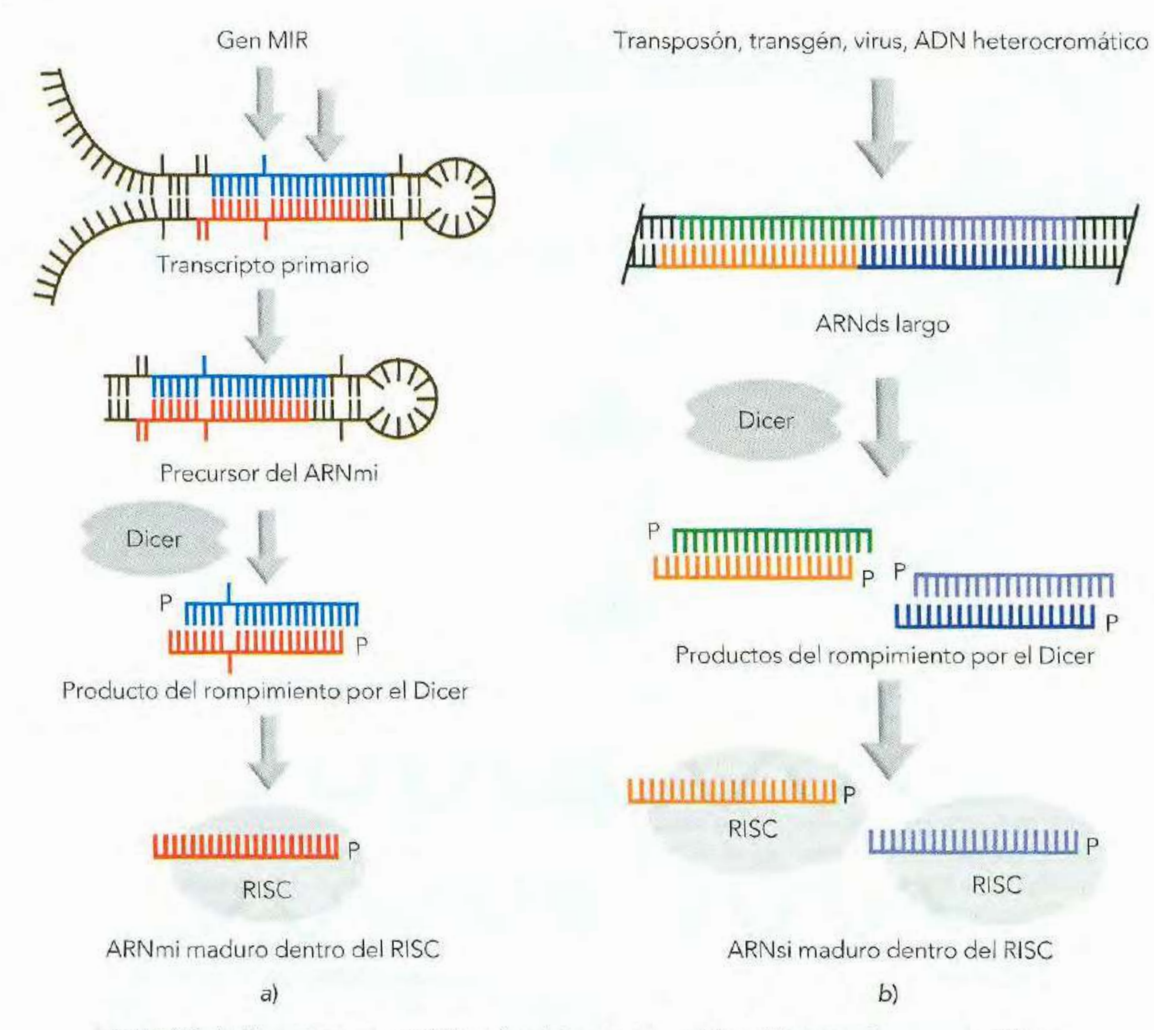


Figura 24.4. El gen MIR (transcripto primario) es endógeno (*a*) y el transposón, transgén, virus o ADN heterocromático, son exógenos (*b*). Las áreas azules y rojas del gen MIR terminan en un producto ARNmi maduro (véase fig. *a*), y el ARNds largo en colores verde, naranja y violeta, termina en dos productos ARNsi maduros (véase fig. *b*).

Algunos protozoarios, como *Leishmania major* y *Trypanosoma cruzi*, no tienen el camino del ARNi. La mayoría de los componentes de este camino también están ausentes en algunos hongos, en especial en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.

El ARNi en la defensa inmune

La función ancestral del sistema ARNi, consiste en una defensa inmune contra elementos genéticos exógenos, como los virus o cualquier otro material genético extraño.

Aunque los animales generalmente expresan menos variantes de la enzima Dicer que los vegetales, el ARNi en algunos animales se ha demostrado también que produce una respuesta antiviral. En varios organismos, incluyendo a los humanos, los ARNmi han sido relacionados con la formación de tumores y en la disregulación del ciclo celular.

Evolución

Con base en estudios filogenéticos, el ancestro común de la mayoría de los eucariotes debe haber tenido desde el principio un mecanismo de ARNi.

Este sistema ancestral probablemente contenía cuando menos:

- Una proteína parecida a un Dicer.
- Un argonauta.
- Una proteína PIWI.
- Una polimerasa dependiente de ARN.

Posiblemente otros cambios epigenéticos, relacionados con la modificación de histonas por metilación de ADN, estaban ya presentes en los ancestros de los eucariotes modernos.

Aplicación en medicina

Es muy posible explotar el ARNi en la terapia, aunque es difícil introducir bandas largas de ARNds dentro de las células de mamíferos debido a la respuesta del interferón, pero el uso de ARNsi ha sido más exitoso.

Entre las primeras aplicaciones clínicas se han hecho ensayos para el tratamiento del virus sincitial respiratorio. Otros usos clínicos propuestos se basan en terapias antivirales, como en la inhibición de la expresión de genes virales en células cancerosas, abatimiento de receptores y correceptores para el VIH, silenciamiento de los genes de los virus de la hepatitis A y hepatitis B, silenciamiento de la expresión del gen del virus de la influenza e inhibición de la replicación del virus del sarampión.

A pesar de tantos estudios para desarrollar drogas basadas en el ARNi, existe preocupación en relación con la seguridad de utilizarlo, especialmente por los efectos que pudiera tener sobre otros blancos, en los cuales un gen con una secuencia parecida a la del gen "etiquetado" también pudiera resultar reprimido.

BIBLIOGRAFÍA

Baulcombe, D., "Molecular biology. Amplified silencing", *Science*, **315(5809)**:199-200, 2007.

Buchon, N. y Vaury, C., "RNAi: a defensive RNA-silencing against viruses and transposable elements", *Heredity*, **96(2)**: 195-202, 2006.

Cullen, B., "Is RNA interference involved in intrinsic antiviral immunity in mammals?", *Nat. Immunol.*, **7(6)**:563-567, 2006.

Cullen, L. y Arndt, G., "Genome-wide screening for gene function using RNAi in mammalian cells", *Immunol. Cell Biol.*, **83(3)**:217-223, 2005.

Fortunato, A. y Fraser, A., "Uncover genetic interactions in *Caenorhabditis elegans* by RNA interference", *Biosci. Rep.*, **25(5-6)**:299-307, 2005.

Gu, S. y Rossi, J., "Uncoupling of RNAi from active translation in mammalian cells", *RNA*, **11(1)**:38-44, 2005.

Hammond, S. M., Bernstein, E., Beach, D. y Hannon, G. J., "An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in Drosophila cells", *Nature*, **16:404(6775)**:293-296, 2000.

Hu, L., Wang, Z., Hu, C. y cols., "Inhibition of Measles virus multiplication in cell culture by RNA interference", *Acta Virol.*, **49(4)**:227-234, 2005.

Irvine, D., Zaratiegui, M., Tolia, N. y cols., "Argonaute slicing is required for heterochromatic silencing and spreading", *Science*, **313(5790)**:1134-1137, 2006.

Kusov, Y., Kanda, T., Palmenberg, A., Sgro, J. y Gauss-Müller, V., "Silencing of hepatitis A virus infection by small interfering RNAs", *J. Virol.*, **80(11)**:5599-5610, 2006.

Li, C., Parker, A., Menocal, E. y cols., "Delivery of RNA interference", *Cell Cycle*, **5(18)**:2103-2109, 2006.

Macrae, I., Zhou, K., Li, F., Repic, A. y cols., "Structural basis for double-stranded RNA processing by dicer", *Science*, **311(5758)**:195-198, 2006.

Obbard, D., Jiggins, F., Halligan, D. y Little, T., "Natural selection drives extremely rapid evolution in antiviral RNAi genes", *Curr. Biol.*, **16(6)**:580-585, 2006.

Pak, J. y Fire, A., "Distinct populations of primary and secondary effectors during RNAi in *C. elegans*", *Science*, **315(5809)**:241-244, 2007.

Raoul, C., Barker, S. y Aebischer, P., "Viral-based modelling and correction of neurodegenerative diseases by RNA interference", *Gene Ther.*, **13(6)**:487-495, 2006.

Robinson, K. y Beverley, S., "Improvements in transfection efficiency and tests of RNA interference (RNAi) approaches in the protozoan parasite Leishmania", *Mol. Biochem. Parasitol.*, **128(2)**:217-228, 2003.

Sah, D., "Therapeutic potential of RNA interference for neurological disorders", *Life Sci.*, **79(19)**:1773-1780, 2006.

Sen, G., Wehrman, T. y Blau, H., "mRNA translation is not a prerequisite for small interfering RNA-mediated mRNA cleavage", *Differentiation*, **73(6)**:287-293, 2005.

Stram, Y. y Kuzntzova, L., "Inhibition of viruses by RNA interference", *Virus Genes*, **32(3)**:299-306, 2006.

Takeshita, F. y Ochiya, T., "Therapeutic potential of RNA interference against cancer", *Cancer Sci.*, **97(8)**:689-696, 2006.

Tomari, Y., Matranga, C., Haley, B., Martinez, N. y Zamore, P., "A protein sensor for siRNA asymmetry", *Science*, **306(5700)**:1377-1380, 2004.

Tong, A., Zhang, Y. y Nemunaitis, J., "Small interfering RNA for experimental cancer therapy", *Curr. Opin. Mol. Ther.*, **7(2)**:114-124, 2005.

Vanhecke, D. y Janitz, M., "Functional genomics using high-throughput RNA interference", *Drug Discov. Today*, **10(3)**:205-212, 2005.

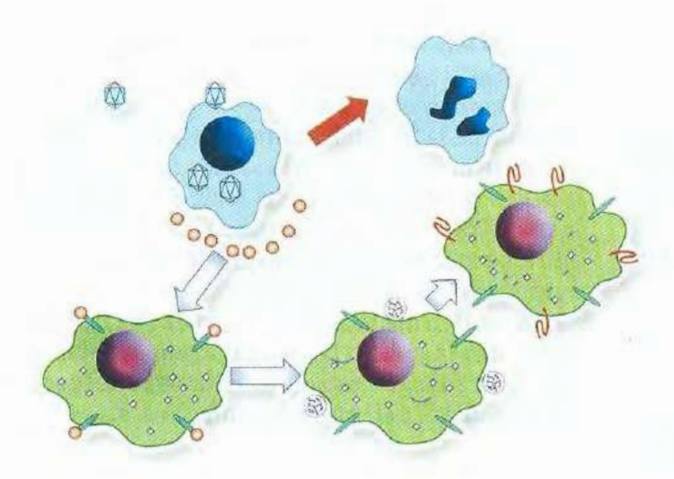
Vermeulen, A., Behlen, L., Reynolds, A., Wolfson, A. y cols., "The contributions of dsRNA structure to dicer specificity and efficiency", *RNA*, **11(5)**:674-682, 2005.

Wilkins, C., Dishongh, R., Moore, S. y cols., "RNA interference is an antiviral defence mechanism in *Caenorhabditis elegans*", *Nature*, **436(7053)**:1044-7, 2005.

Zamore, P., Tuschl, T., Sharp, P. y Bartel, D., "RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals", *Cell*, **101(1)**:25-33, 2000.

Zhang, B., Pan, X., Cobb, G. y Anderson, T., "microRNAs as oncogenes and tumor suppressors", *Dev. Biol.*, **302(1)**:1-12, 2007.





Zoonosis, virus emergentes y reemergentes

ZOONOSIS

La zoonosis se define como cualquier enfermedad o infección trasmisible en forma natural a partir de animales vertebrados al hombre, se le clasifica de acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como: "Las enfermedades trasmisibles comunes al hombre y a los animales."

El término *zoonosis* se deriva del griego *zoon*, animal, y *nosos*, enfermedad.

Las enfermedades como el paludismo, la esquistosomiasis, la oncocercosis ("river blindness") o la elefantiasis no son zoonóticas, aunque sean trasmitidas por insectos u hospederos vectores intermediarios, puesto que dependen del hospedero humano como parte de su ciclo vital.

Se han descrito más de 200 zoonosis, las cuales se conocen desde hace varios siglos, éstas involucran todo tipo de agentes: bacterias, parásitos y virus, entre otros.

Un patógeno, para "sobrevivir", debe producir una infección crónica y permanecer dentro del hospedero por un periodo largo, o tener un reservorio no humano donde establecerse, mientras espera un nuevo hospedero para mudarse.

En realidad, para varias enfermedades, el hombre es una víctima accidental y un hospedero final. Este es el caso de la rabia, ántrax, tularemia, Fiebre del Nilo Occidental y varias otras. Es decir, mucho del desarrollo humano ha sido en relación con los padecimientos zoonóticos no epidémicos.

Varias enfermedades actuales, incluyendo las epidémicas, comenzaron como zoonóticas, y aunque es difícil asegurar cuáles pasaron de los animales a los humanos, existen pruebas de que el sarampión, la viruela, la influenza, el VIH y la difteria vinieron de esas fuentes. El catarro común y la tuberculosis posiblemente comenzaron también a partir de otras especies.

En estos tiempos las zoonosis son de interés práctico, porque son enfermedades que no fueron reconocidas anteriormente o han aumentado su virulencia en poblaciones que adolecen de inmunidad.

Es decir que ahora se presenta una nueva fuerza reemergente que altera las zoonosis previamente conocidas, las cuales se pensaba que estaban bajo control, y esto se ha acoplado con el surgimiento de enfermedades cuyos factores que las ocasionan incluyen:

- Alteración del ambiente, que afecta el tamaño y distribución de ciertas especies de animales, vectores y agentes infecciosos trasmisores de enfermedades en los humanos.

- Aumento en la población humana, que acentúa el nivel de contacto entre el hombre y los animales infectados.
- La industrialización de alimentos de origen animal, esto es, cambios en el procesamiento de alimentos y hábitos de consumo nutricio.
- Incremento en la movilidad de la gente, así como en el comercio de animales y sus productos.
- Disminución en la vigilancia y control de algunas de las principales zoonosis.

Algunas supuestas "nuevas zoonosis" han existido por mucho tiempo, pero simplemente no se les había reconocido. Por ejemplo:

Varios tipos de Hantavirus, trasmitidos por roedores, como el ratón norteamericano (*Peromyscus maniculatus*) que puede causar la enfermedad conocida como "síndrome pulmonar por Hantavirus", la cual ha circulado por décadas, tal vez siglos, aunque los casos en humanos fueron documentados por primera vez hasta 1993.

Aún más, el calentamiento global tiene el potencial de ampliar la distribución geográfica y la abundancia de artrópodos, así como de hospederos vertebrados en los cuales permanecen algunas zoonosis.

Cabe mencionar que aproximadamente 75 % de los patógenos emergentes son zoonóticos, ya que cuando los humanos se introducen en los bosques lluviosos, quedan expuestos a los virus y a otros microbios a los cuales de otra manera nunca se hubieran enfrentado (cuadros 25.1 y 25.2).

VIRUS EMERGENTES Y REEMERGENTES

En 1963, el médico y antropólogo T. Aidan Cockburn hizo la siguiente declaración en su libro *The Evolution and Eradication of Infectious Diseases*:

> Ahora podemos estar seguros que en un futuro no muy distante estaremos libres de las enfermedades infecciosas y en realidad parece razonable anticipar que las principales infecciones tendrán que desaparecer...

Pocos años después, el oficial en jefe del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos hizo la misma anotación de que sería posible, por medio de vacunas y antimicrobianos, "cerrar el libro" de las enfermedades infecciosas y utilizar los recursos destinados a la salud en las enfermedades crónicas.

Sin embargo, en 2004, según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades infecciosas alcanzaron la cifra de 26 % de los 57 millones de muertes por distintas causas a nivel mundial y de manera colectiva son la segunda causa de muerte entre las personas menores de 50 años de edad, después de los padecimientos cardiovasculares.

Aún más, a medida que se erradica una enfermedad, como la polio o la viruela, alguna nueva surge y toma su lugar; esta es la naturaleza del perpetuo reto de las enfermedades infecciosas.

ENFERMEDAD EMERGENTE

Es aquella que nunca antes había sido reconocida. Por ejemplo, el VIH-sida es un padecimiento emergente, como lo son el síndrome agudo severo respiratorio (SARS), la encefalitis por el virus Nipah, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD), la influenza aviar, el "Monkeypox"* y el Ébola.

El principal factor que contribuye a la aparición de un nuevo patógeno zoonótico es el aumento en el contacto entre los humanos y los animales de la vida silvestre, y esto es provocado por la invasión de las actividades del hombre dentro del hábitat natural o por el movimiento de los animales con alta capacidad de movilización, como los murciélagos y las aves, debido al hecho de que pueden introducirse en áreas habitadas por los humanos.

Por ejemplo, el brote del virus Nipah, en la Península de Malasia en 1999, se dio cuando la actividad de las granjas porcícolas fue llevada al hábitat natural de los murciélagos frugívoros que llevan el virus que, por medio de sucesos no identificados, causaron la infección de la población de cerdos, los cuales actuaron como un hospedero amplificador, que a la larga trasmitió el virus a los granjeros, resultando en 105 muertes.

Otros ejemplos son la *enfermedad de Lyme*, que surgió con el desarrollo de tierras cultivables cercanas a los bosques y el *Monkeypox*, que surgió en

* El *Monkeypox* es el virus que causa enfermedad en humanos y monos. Se le identificó en 1958 como un patógeno en monos macacos (*Macaca fascicularis*), que se utilizan como animales de laboratorio en experimentos neurológicos. Es un virus del género Orthopoxvirus, de la familia Poxviridae que se halla principalmente en los bosques tropicales lluviosos de África Central y Occidental.

Cuadro 25.1. Enfermedades virales zoonóticas.

	Vector	*Familia*	*Enfermedad*
Artrópodos (Arbovirus)	Mosquitos	Bunyaviridae	Encefalitis La Crosse (*LCV*) Encefalitis California (*CEV*) Fiebre hemorrágica viral del Valle del Rift (*RVFV*)
		Flaviviridae	Encefalitis japonesa (*JEV*) Encefalitis por virus del Valle Murray Encefalitis de St. Louis (*SLEV*) Fiebre del Nilo Occidental (*WNV*) Fiebre hemorrágica viral Fiebre del dengue (*DV*) Fiebre amarilla (*YFV*)
		Togaviridae	Encefalomielitis equina del Este (*EEEV*) Encefalomielitis equina del Oeste (*WEEV*) Encefalomielitis equina venezolana (*VEEV*) Chikungunya (*CV*) Fiebre O'Nyong-nyong (*OV*) Fiebre del río Ross (*RRV*)
	Ácaros (garrapatas)	Bunyaviridae	Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (CCHFV)
		Flaviviridae	Encefalitis por ácaros (*TBEV*) Encefalitis Powassan (*PV*) Fiebre hemorrágica de Omsk (*OHFV*) Enfermedad del bosque Kyasanur (*KFDV/virus Alkhurma*)
		Reoviridae	Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (CCHFV)
Mamíferos	Robovirus*	Arenaviridae	Fiebre de Lassa (LV) Fiebre hemorrágica venezolana (virus Guanarito) Fiebre hemorrágica argentina (virus Junin) Fiebre hemorrágica boliviana (virus Machupo)
		Bunyaviridae	Virus Puumala Virus de Los Andes Virus sin nombre Infección por Hantavirus (HV)
		Filoviridae	Fiebre hemorrágica del Ébola (EV) Fiebre hemorrágica de Marburgo (MV)
	Murciélagos	Rhabdoviridae	Lyssavirus del murciélago australiano Virus Mokola Virus Duvenhage
		Bornaviridae	Menangle Henipavirus Enfermedad de Borna
	Múltiples	Rhabdoviridae	Virus de la rabia (RV)

* El Robovirus es una clase de virus zoonótico trasmitido por un roedor, de la misma manera que un Arbovirus se refiere a un vector, no a una especie. Algunos miembros de las familias *Bunyaviridae* y *Arenaviridae* son Robovirus, pero no todos. (Tomado de <http://en.wikipedia.org/wiki/Borna_disease.>

Estados Unidos cuándo la gente comenzó a adoptar mascotas exóticas, como las ratas de Gambia.

A la emergencia de VIH-sida contribuyeron los cambios en la estructura social y en la conducta humana; esta enfermedad se describió por primera vez en junio de 1981, y en ese entonces era verdaderamente emergente, pero ahora alrededor de 60 millones de personas en todo el mundo están infectadas con el VIH, de las cuales una tercera parte vive en el sub-Sahara en África.

Afortunadamente, y gracias a la investigación básica biomédica, se han desarrollado más de 20 po-

Cuadro 25.2. Principales enfermedades virales humanas trasmitidas por insectos.

Enfermedad	*Patógeno*	*Vector*	*Distribución*
Fiebre amarilla	Virus de la fiebre amarilla	Mosquito Aedes	África y América tropical
Fiebre del dengue	Virus del dengue	Mosquito *Aedes aegypti* y algunas otras especies de Aedes	Ampliamente distribuido en los trópicos
Encefalitis japonesa	Enfermedad viral	Mosquito	Se difunde por el piquete de un mosquito que opera en la tarde y en días nublados
Fiebre hemorrágica viral del Valle del Rift (RVFV)	Infección viral	Mosquito	Abunda en África donde se crían borregos y bovinos
Encefalitis por ácaros (TBEV)	Infección viral	Ácaros en áreas boscosas	
Fiebre del Nilo Occidental	Infección viral	Mosquito	Europa Occidental, Asia y a partir de 1999 en el Hemisferio Oeste. Se detectó primero en Canadá en 2001

tentes drogas antivirales que prolongan y mejoran la vida de los individuos infectados con el VIH.

Por ejemplo, se ha visto una disminución notable en el número de muertes por sida en Estados Unidos a partir de la década de 1990, cuando se inició el tratamiento con una combinación de terapia antirretroviral (ART). Sin embargo, aunque mueren menos, existe un aumento consistente en 40 000 individuos que se infectan cada año, de tal modo que el número de personas con sida continúa aumentando.

De los millones de individuos infectados por VIH desde el comienzo de la epidemia no hay un solo caso documentado sobre alguien que haya eliminado completamente el virus, y es así que los cultivos de linfocitos de personas que clínicamente se consideraron curadas, aún portan el virus, e inclusive en aquellos que recibieron una terapia por ocho o nueve años, todavía se les detectan cargas virales y el virus puede cultivarse a partir de sus linfocitos.

En el caso de la influenza, tan común como lo es, todavía es una enfermedad mal comprendida. Cada año se presenta una epidemia estacional, o una influenza interpandémica. La influenza estacional aniquila alrededor de 250 000 a 300 000 individuos cada año en todo el mundo y sólo en Estados Unidos mueren 36 000 personas anualmente y más de 90 % son mayores de 65 años de edad.

En 2005, la principal cepa de influenza que circuló fue la cepa H3N2, y virtualmente cada año esta cepa prevaleciente mutó ligeramente por el proceso conocido como "cambio gradual" (*antigenic drift*), que representa una mutación leve, pero cuando se trata de una modificación antigénica sustancial, como lo es el de una cepa de virus de la influenza diferente (*antigenic shift*), entonces la población se encuentra desprotegida.

Lo anterior sucedió con la cepa H5N1, la cual evolucionó a partir de unos pocos grupos de pollos en Hong Kong (detectados en 1996 y que infectaron a un reducido número de humanos en 1997), causando una situación alarmante al infectar a millones de aves, tanto de granja como silvestres, en todo el sur de Asia.

Esta misma cepa (H5N1) del virus de la influenza aviar causó entre diciembre de 2003 a junio de 2005, 108 casos confirmados en el laboratorio de infección en humanos y 54 muertes según el informe de la OMS.

En respuesta a esta situación se hace necesario investigar las bases que permitan comprender los factores que contribuyen a la virulencia, los que permiten la trasmisión de una especie animal a otra y los mecanismos de esa forma de trasmisión.

Hace ya algún tiempo el mundo experimentó también la aparición de un nuevo virus emergente: el SARS. Se trata de un Coronavirus que era desco-

nocido hasta entonces, y que causa un *síndrome severo respiratorio agudo*. Por fortuna, la morbilidad y mortalidad asociadas con el brote por SARS no son tan graves como las que se presentan cada año con la influenza estacional.

Otro brote se debe al *virus de Marburgo* en Angola, el cual está relacionado con el virus del Ébola y se detectó en 1967 en Marburgo, Alemania, cuando quienes trabajaban con monos procedentes de Uganda quedaron infectados y siete de ellos murieron. A través del tiempo, el virus reemergió en Kenia, África del Sur, la República Democrática del Congo y, poco después, en Angola.

Quienes tienen el mayor riesgo de contraer el padecimiento son los médicos y las enfermeras en los hospitales, los sepultureros, así como quien se halle en estrecho contacto con los individuos infectados.

ENFERMEDAD REEMERGENTE

Es la que resurge, es aquella que ha circulado por décadas o por siglos, pero que regresa en una forma diferente o en un lugar distinto. Son múltiples los factores que contribuyen a la emergencia y reemergencia de las enfermedades infecciosas, entre los cuales se incluyen el desarrollo económico, el uso del suelo, el comercio y los viajes internacionales.

Ejemplos de éstos son el virus del Nilo Occidental, que es reemergente, puesto que ha existido en África y en el Medio Oriente por décadas y posiblemente por siglos, a diferencia del SARS, que es una infección emergente.

El virus del Nilo Occidental se instaló en 1999 en Queens, Nueva York, por una vía desconocida, y la infección se difundió por todo el país, con diferentes brotes año con año, y poco después en Long Island y la ciudad de Nueva York. Sin embargo, todas las condiciones estaban presentes para una epidemia: el mosquito, el virus y los hospederos adecuados.

Para 2004 la epidemia ya había cruzado las montañas Rocosas y surgido en California, Arizona y Colorado; en total, se registraron 2470 casos y 88 muertes.

O sea que el virus del Nilo Occidental seguramente seguirá los pasos como los de otras infecciones, como la encefalitis de St. Louis y la encefalomielitis equina, formando parte del grueso de las enfermedades infecciosas.

CONCLUSIONES

Una de las metas de la investigación científica en enfermedades infecciosas debería ser desarrollar la producción de compuestos activos para la industria. Sin embargo, cuando la industria determina que un producto no va a generar una amplia ganancia, pierde interés en su desarrollo.

Por tanto, debemos establecer asociaciones entre los clínicos, investigadores, gobierno e industria para detectar y diagnosticar la enfermedad; llevar a cabo investigación básica, orientada y clínica; desarrollar medidas preventivas; fabricar vacunas y medicamentos, e impartir las terapias necesarias para los enfermos que las necesiten.

Las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes se mencionan a continuación:

Fiebres hemorrágicas virales:

a) Arenavirus:

- LCM, virus Junin, virus Machupo, virus Guanarito.
- Fiebre de Lassa.

b) Bunyavirus:

- Hantavirus.
- Fiebre hemorrágica viral del Valle del Rift.

c) Flavirus:

- Fiebre del dengue.

d) Filovirus:

- Fiebre hemorrágica del Ébola.
- Fiebre hemorrágica de Marburgo.

Patógenos trasmitidos por alimentos y por agua:

- Calicivirus, hepatitis A.

Otras encefalitis virales:

- Virus del Nilo Occidental.
- Encefalitis La Crosse.
- Encefalitis California.
- Encefalitis japonesa.
- Enfermedad del bosque Kyasanur.

Enfermedades infecciosas como el virus Nipah y Hantavirus:

- Virus de la fiebre hemorrágica trasmitida por ácaros.
- Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.
- Virus de la encefalitis trasmitida por ácaros.
- Fiebre amarilla.
- Influenza.
- Rabia.
- Virus Chikungunya.
- SARS-CoV, *Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus.*

BIBLIOGRAFÍA

Daszak, P., Cunningham, A. A. y Hyatt, A. D., "Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wildlife", *Acta Trop.*, **78(2)**:103-116, 2001.

Fauci, A. S., "Infectious Diseases: Considerations for the 21st Century", *Clinical Infectious Diseases*, **32**:675-685, 2001.

______, "HIV and Aids: 20 Years of Science", *Nature Medicine*, **9**:839-843.

Field, H., Young, P., Yob, J. M. y cols., "The natural history of Hendra and Nipah viruses", *Microbes and Infection*, **3**:307-314, 2001.

Gratz, N. G., "Emerging and resurging vector-borne diseases", *Annual Review of Entomology*, **44**:51-75, 1999.

Hirschberg, R., La Montagne, J. y Fauci, A. S., "Biomedical Research-An Integral Component of National Security", *New England Journal of Medicine*, **350**:2119-2121, 2004.

Komar, N. "West Nile Virus: Epidemiology and Ecology in North America", *Advances in Virus Research*, **61**:185-234, 2003.

Lederberg, J. "Infectious History", *Science*, **288**:287-293, 2000.

Lounibos, L. P., "Invasions by insect vectors of human disease", *Annual Review of Entomology*, **47**:233-266, 2002.

Morens, D. M., Folkers, G. K. y Fauci, A. S., "The Challenge of Emerging and Re-emerging Infectious Diseases", *Nature*, **430**:242-249, 2004.

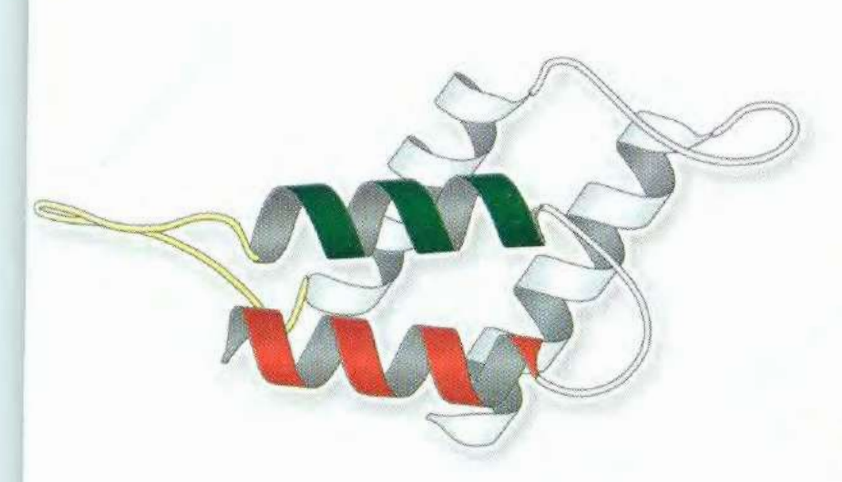
Morse, S. S., "Factors in the Emergence of Infectious Diseases", *Emerging Infectious Diseases*, 1:7-15, 1995.

Peters, C. J., "Marburg and Ebola: Arming Ourselves against the Deadly Filoviruses", *New England Journal of Medicine*, **352**:2571-2573, 2005.

Taylor, L. H., Latham, S. M. y Woolhouse, M. E., "Risk Factors for Human Disease Emergence", *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, **356**:983-989, 2001.

Ungchusak, K., Auewarakul, P., Dowell, S. F. y cols., "Probable Person-to-Person Transmission of Avian Influenza 2005. A (H5N1)", *New England Journal of Medicine*, **352**:333-340, 2003.

Yang, H., Kim, S. K., Kim, M. y cols., "Antiviral Chemotherapy Facilitates Control of Poxvirus Infections through Inhibition of Cellular Signal Transduction", *The Journal of Clinical Investigation*, **115**:379-387, 2005.



26

Los priones y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

El descubrimiento de los priones[1] se debe a Stanley B. Prusiner, por lo cual recibió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1997. En su trabajo propuso una explicación acerca de la encefalopatía espongiforme de los bovinos: "enfermedad de las vacas locas", y su equivalente en los humanos, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Por más de una década se había discutido sobre la causa de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). Fue así que en los *Proceedings* de la National Academy of Sciences, Prusiner informó que había encontrado una partícula tipo virus, pero sin ácido nucleico en menos de 10 % de una línea de células infectadas con *scrapie*[2] y en una línea de ratón infectada con un agente infeccioso de CJD humano.

El *scrapie* ha sido el primer ejemplo de este tipo de enfermedad (encefalopatía espongiforme, TSE) conocida desde hace varios cientos de años, y que ya desde el principio había mostrado una gran disparidad con otros padecimientos infecciosos.

[1] Prión significa: *Pri*, palabra compuesta de las primeras letras de *Proteinaceous Infectious Particle*, y *on*, por analogía con virión, un agente infeccioso compuesto de una proteína.

[2] El término *scrapie* se deriva de uno de los síntomas que muestran los ovinos afectados, los cuales de modo compulsivo rascan su cubierta lanuda contra las rocas, árboles o bardas. La enfermedad aparentemente les causa comezón a los animales enfermos. Otros síntomas incluyen exagerados lamidos, caminar extraño y colapso convulsivo.

Por ejemplo, el periodo de inducción, después de la infección, es extremadamente largo; la víctima disfruta de una salud normal por varios meses y a veces por años, hasta que sorpresivamente la ataca un desorden neurológico devastador, que invariablemente resulta fatal.

El agente infeccioso es sumamente estable; ni la irradiación con luz ultravioleta ni el tratamiento con formol o la ebullición con sosa cáustica, tienen efecto alguno sobre la infectividad. Los intentos para degradarlo con enzimas específicas como proteasas o ribonucleasas también son inútiles (fig. 26.1). En la figura se muestra que el ácido nucleico no está relacionado con la infectividad.

LOS PRIONES

Lo anterior sugirió que el agente infeccioso no era un virus relacionado con la enfermedad, y no fue sino hasta que Prusiner propuso en 1982 la idea, cuando se demostró que el agente infeccioso consistía únicamente en una proteína, es decir, una partícula infecciosa denominada *prión*,

Este hallazgo provocó una revolución en los conceptos convencionales que establecen que las proteínas no pueden reproducirse por sí mismas sin la participación de los ácidos nucleicos.

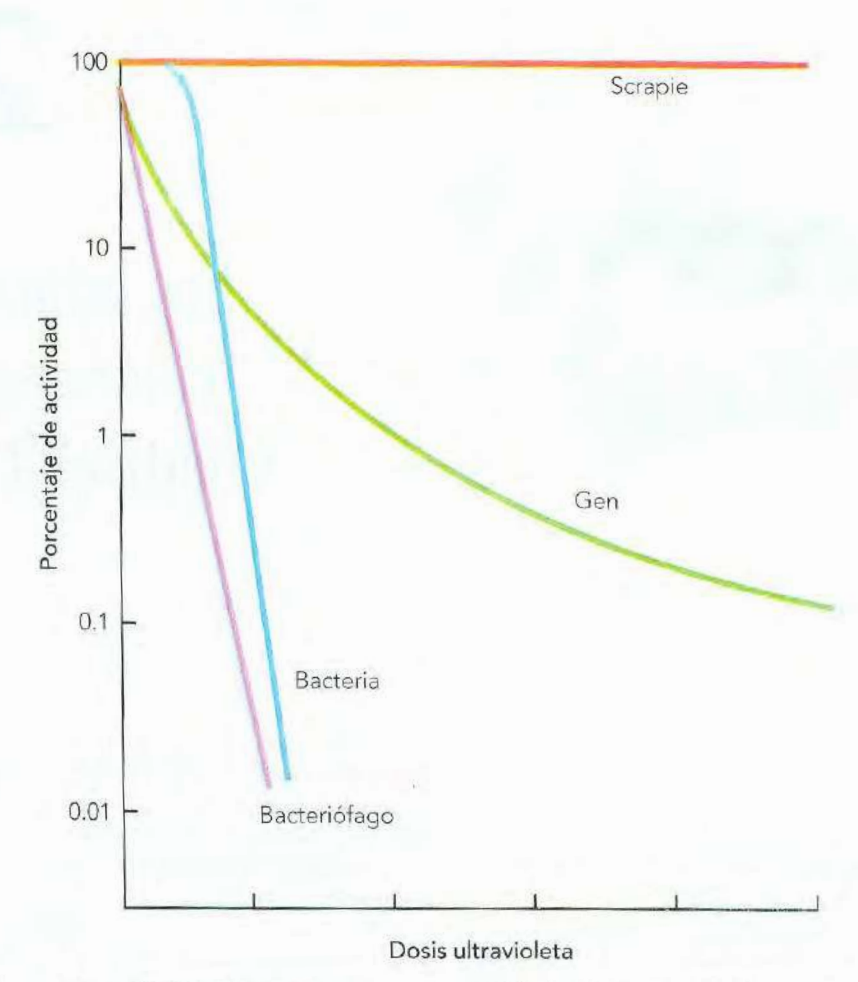


Figura 26.1. Pérdida de la infectividad por acción de la luz ultravioleta en diferentes agentes como un gen, una bacteria y un bacteriófago. El scrapie conserva su infectividad.

Después de muchos estudios fallidos para encontrar algún ácido nucleico en los priones, se aceptó que debería existir algun otro mecanismo desconocido para explicar la diseminación de esta enfermedad infecciosa. Fue así que un pequeño grupo se dedicó al estudio de los padecimientos producidos por priones, a pesar de que la vCJD tiene una incidencia de uno en 1 000 000 de individuos.

Ahora se conocen de modo suficiente los genes responsables para la producción de los priones (*PRNP*), su estructura y cómo se forman, el papel de los chaperones en su plegamiento y desplegamiento, así como la reproducción de los priones infecciosos en los organismos vivos.

A las enfermedades como las encefalopatías espongiformes o TSE, algunas veces se les llama enfermedades por priones, en las cuales se incluyen el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS); el insomnio familiar fatal[3] (FFI), causado por mutación del prión con formación de placas amiloideas; el "kuru" en tribus de Nueva Guinea; la BSE, conocida como enfermedad de las "vacas locas"; la enfermedad debilitante crónica de los ciervos (CWD) y el *scrapie* en los borregos.

El prión, que se acepta como la causa de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, presenta cuando menos dos conformaciones: la primera en estado natural PrP, que es soluble en agua y está presente en las células sanas, y la segunda, el PRPsc, que

[3] El insomnio familiar fatal (FFI) fue detectado primero por el médico italiano Ignazio Roiter en 1974, en dos mujeres de una familia que supuestamente murieron de insomnio. Más tarde, en 1990, se supo que la enfermedad es causada por una mutación de la proteína celular conocida como prión, que tiene sustituido el ácido aspártico por la asparagina-178. Es decir, la FFI es una forma variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

tiene un estado conformacional poco soluble en agua y forma fácilmente agregados proteínicos.

El prión de la CJD es peligroso porque promueve el replegamiento de las proteínas nativas hacia un estado alterado. El número de moléculas proteínicas modificadas aumenta exponencialmente y el proceso conduce a una gran cantidad de priones insolubles en las células afectadas.

Esta masa de proteínas anormales altera la función celular y causa la muerte. Una vez que el prión es trasmitido, las proteínas defectuosas invaden el cerebro y son producidas de una manera autosustentable, causando la difusión del prión y la muerte dentro de unos pocos meses, aunque algunos pacientes han sobrevivido hasta dos años.

Las proteínas PrP son generadas en forma natural en el organismo humano, residen normalmente sobre las membranas de las células y están encifradas por un gen *PRNP*[4] que se localiza en el cromosoma 20 (fig. 26.2).

¿CUÁL ES LA FUNCIÓN NORMAL DEL GEN *PRNP*?

La función normal del gen *PRNP* es la de dar las instrucciones para la producción de la proteína denominada prión (PrP), la cual es activa en el cerebro y en otros tejidos. Aunque la función precisa de la PrP no se conoce bien, es probable que se halle relacionada con el transporte de átomos de cobre con carga (ión de cobre) dentro de las células. Se le han propuesto también varias funciones, como las de señalamiento y protección celular y en la formación de sinapsis entre las células nerviosas (neuronas).

Se conocen muy bien las estructuras primaria y terciaria de la forma celular PrP^{c}, así como de los priones infecciosos PrP^{sc} (*sc* significa *scrapie*) que se introducen en el cuerpo, y aunque tienen esencialmente la misma estructura primaria que las formas celulares, son diferentes en su estructura terciaria (fig. 26.3).

Cuando las dos variedades entran en contacto, los priones infecciosos PrP^{sc} comienzan a convertir a los priones normales PrP^{c} en formas infecciosas. Se piensa que los priones PrP^{sc} existen como agregados de moléculas que son efectivamente de naturaleza cristalina.

Cuando los priones PrP^{c} encuentran a esos agregados entonces sufren un cambio conformacional que les permite integrarse al conjunto de PrP^{sc} (figs. 26.4 y 26.5).

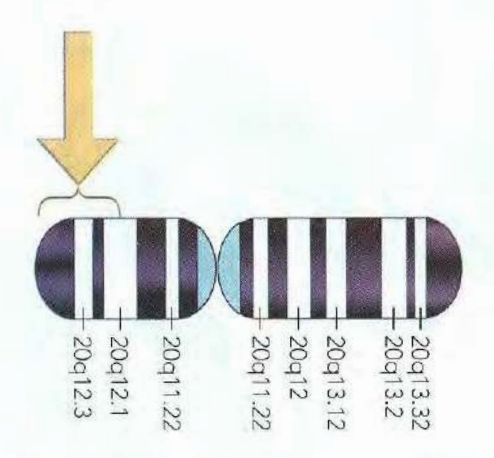


Figura 26.2. El gen *PRNP* se localiza en el brazo corto (p) del cromosoma número 20, entre el final del brazo en la posición 12.

[4] El gen *PRNP* es un gen que da las instrucciones para formar la proteína prión (PrP).

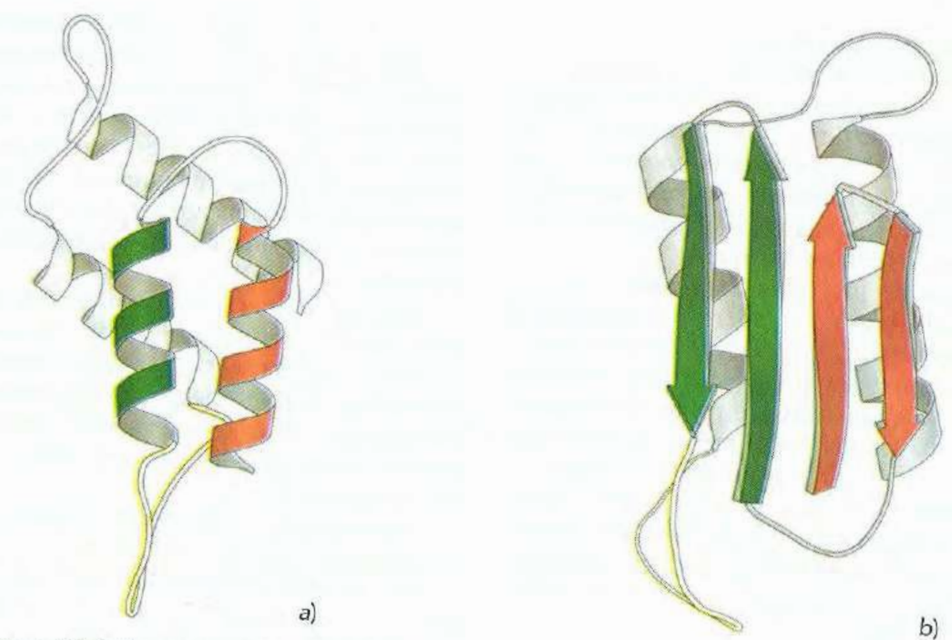


Figura 26.3. Estructura de la proteína prión humana: *a*) composición de la PrP normal que consiste en hélices alfa (en verde y rojo); *b*) estructura del prión infeccioso (el PrP^{sc}), que consiste en bandas beta (en verde y rojo). La estructura del PrP^{sc} puede aparearse con el PrP y convertirlo en una forma de scrapie.

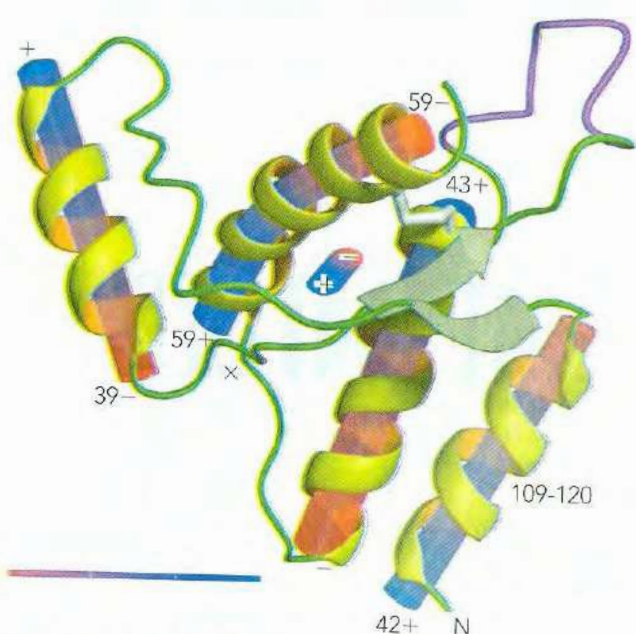


Figura 26.4. Proteína prión de ratón, 121-231. Véase el sitio de unión (con una X, en rojo) para un pequeño ligando o sitio catalítico basado en la distribución de los dipolos (+/−). La hélice hipotética H0 (abajo a la derecha) desde 109-120 en color claro, es una alineación especulativa. Este "tramo" estructural es la región núcleo de la proteína prión, que no cambia evolutivamente a partir del periodo Devónico, desde el pollo hasta los marsupiales y mamíferos, y es un probable sitio para el ligando. (Tomado de *PNAS*, **91**:7139, 1996.)

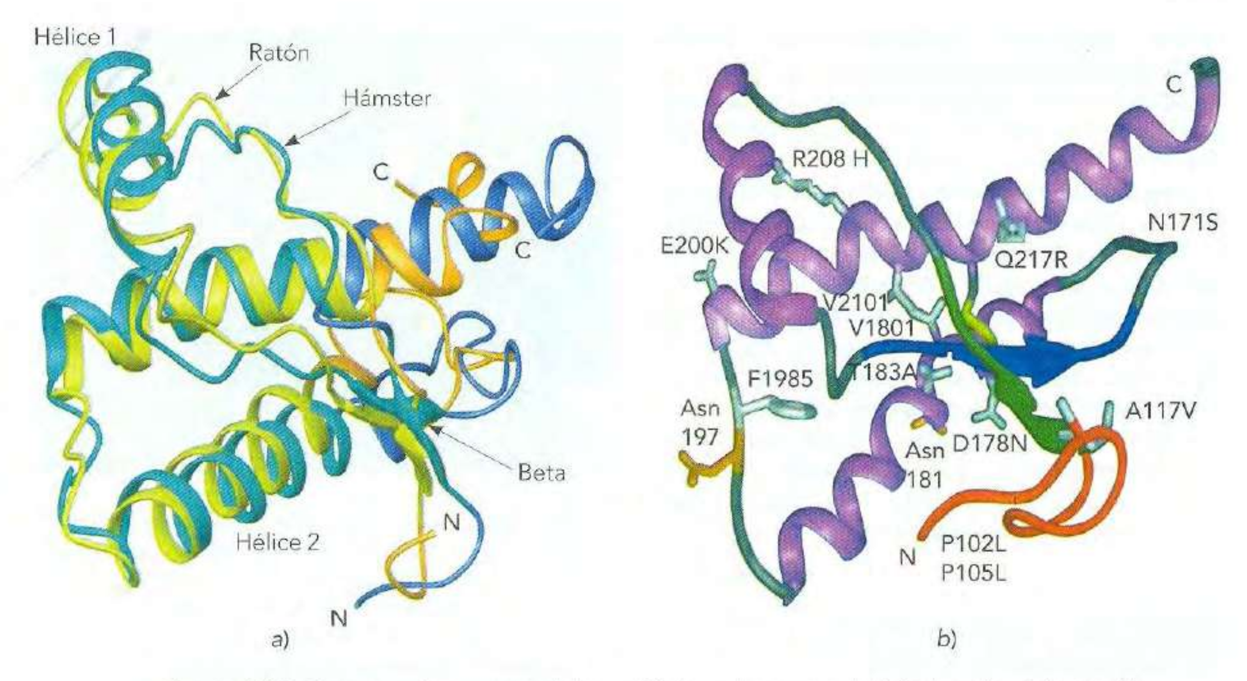


Figura 26.5. Estructura de una parte de las moléculas sobrepuestas de PrP^c de ratón y hámster. Es obvio el estrecho parecido de las estructuras, así como la prevalencia de la estructura alfa-helicoidal (*a*); aquí aparecen señaladas varias mutaciones modeladas sobre la estructura de un PrP^c de hámster, importantes para el desarrollo de la enfermedad por priones en humanos (*b*). Algunas de estas mutaciones se localizan de tal modo que podrían alterar la estructura secundaria de la molécula. Las mutaciones se expresan de la forma siguiente: E200K significa que el aa E = ácido glutámico, en la posición 200 de la cadena polipeptídica, cambió a K = lisina, y así sucesivamente. (Cortesía de Thomas Pringle, Sperling Foundation, Official Mad Cow Disease Home Page.)

Todos los priones hasta ahora conocidos inducen la formación de una placa amiloidea, en la cual la proteína se polimeriza como una fibra con un núcleo formado por bandas beta fuertemente empacadas. Esta estructura alterada las hace sumamente resistentes a los agentes químicos y físicos.

Algunas proteínas con características de priones se han descrito en hongos, pero no están asociadas con ninguna enfermedad, y posiblemente tengan relación con algunas ventajas evolutivas para sus hospederos.

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Antes de la epidemia de las "vacas locas", a mediados de la década de 1990, poca gente había escuchado de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), ya que consiste en un trastorno degenerativo del cerebro invariablemente fatal, considerado raro.

En todo el mundo comúnmente se diagnostica un solo caso de este padecimiento por 1 000 000 de personas al año, y más comúnmente en adultos de edad avanzada.

Lo anterior cambió cuando un gran número de individuos en Gran Bretaña padeció lo que parecía ser CJD.

La mayoría eran jóvenes que habían comido carne del ganado que se sospechaba tenía la encefalopatía espongiforme de los bovinos (BSE, por sus siglas en inglés) que es el término médico que se utiliza para designar la enfermedad de las "vacas locas".

Los resultados finalmente concluyeron que el nuevo padecimiento era una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) como resultado por la exposición a la BSE.

Desde entonces, un número de casos de vCJD han sido relacionados con la carne contaminada en Gran Bretaña y en otros países. Aunque la enfer-

medad "clásica" de Creutzfeldt-Jakob no ha sido ligada a la carne infectada, es similar en varios aspectos a la vCJD. No existe tratamiento para ninguno de los dos tipos de CJD y nada puede detener el avance de la enfermedad.

Varios de los padecimientos, que ahora confrontamos y que amenazan la vida, se han originado debido a que cada vez existe un mayor contacto entre los humanos y los animales. Nuestra progresiva invasión de los hábitats de animales y la agricultura intensiva han creado las condiciones en las cuales los patógenos pueden saltar las barreras de las especies y hacerse infecciosos a los humanos.

Hasta ahora, aproximadamente dos terceras partes de las 1400 enfermedades infecciosas conocidas a las cuales somos susceptibles se originaron a partir de fuentes animales (zoonosis).



Figura 26.7. El alce (de Norteamérica) o ante (común de Europa), *Alces alces*, es la especie más grande, aún no extinguida de la familia de los cérvidos. El alce macho se distingue por tener cuernos palmeados; otros de esta familia tienen los cuernos con aspecto como de "ramas de árbol". Estos animales habitan en bosques boreales y deciduos del Hemisferio Norte desde climas templados hasta climas subárticos.

El ante, el alce y el ciervo eliminan priones infecciosos en las heces

Los priones de los cuadrúpedos ante, alce y ciervo causan una enfermedad neurológica fatal crónica debilitante, cuya incidencia puede ser marcadamente elevada tanto en grupos cautivos como silvestres. Los datos epidemiológicos sugieren que existe una eficiente trasmisión horizontal que dirige la dinámica de la epidemia (figs. 26.6 y 26.7).

Aunque los ciervos pueden ser infectados vía oral y parece que pueden contraer la CWD a partir de un ambiente contaminado, todavía no se sabe con precisión cómo y cuándo los priones son vertidos al medio (fig. 26.8).



Figura 26.6. El ante (*Cervus canadensis*) es una de las especies más grandes de ciervos en el mundo y uno de los más grandes mamíferos en Norteamérica y Este de Asia.



Figura 26.8. Venado bural (o ciervo mulo) (*Odocoileus hemionus*). Se le llama así porque sus orejas son grandes como las de una mula. Este ejemplar es asintomático, pero excreta priones CWD en sus heces, mucho antes de que muestre síntomas clínicos de una enfermedad por priones. (Fuente: "Asymptomatic deer excrete infectious prions in faeces", *Nature*, **461**:529-532, 2009.)

Es así que aunque se han identificado estos priones en saliva, sangre, orina, cubierta de los cuernos, tejido muscular y linfoide y otros tejidos de cérvidos sintomáticos en la última etapa de la enfermedad, estas fuentes de priones pueden contribuir a la difusión del CWD, pero no se sabe cómo ocurre la trasmisión natural entre esta familia de cérvidos.

Sin embargo, la inoculación intracerebral en ratones transgénicos, con heces irradiadas de cinco ciervos, las cuales fueron recolectadas antes de siete a 11 meses de que manifestaran la enfermedad neurológica, sobreexpresaron la proteína prión del cérvido (PrP) revelando una infectividad con 14 de las 15 muestras fecales tratadas.

La excreción prolongada de priones fecales por ciervos infectados muestra un mecanismo natural que explica la alta incidencia de trasmisión horizontal del CWD dentro de los grupos de ciervos y entre otros animales susceptibles.

¿POR QUÉ NOS DEBE IMPORTAR LO ANTERIORMENTE DESCRITO?

Porque aparte del impacto que pueda tener esta enfermedad en los animales de vida silvestre, el vCJD es un prión que puede infectar y ser trasmitido de las vacas al hombre. Además, la gente ingiere carne de venado, y aunque no existen pruebas de que el prión CWD cause alguna enfermedad en humanos, es importante estar alerta.

Pero continúan surgiendo nuevas enfermedades y unas 30 han sido identificadas en los pasados 50 años. Como ejemplos se pueden citar: el virus del sida y Ébola, adquirido de primates africanos, así como el SARS y la influenza aviar, en Asia.

El acontecimiento más desafortunado, como se mencionó anteriormente, fue el de Gran Bretaña, cuando la BSE comenzó a difundirse como un incendio por todo el ganado bovino británico.

Para la década de 1990 era claro que el consumo de carne procedente de animales infectados era la causa de que la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) fuese la forma humana de BSE.

Cabe reconocer que los seres humanos pueden infectarse por priones de dos maneras:

a) Por una infección adquirida (con la dieta o por procedimientos médicos como la cirugía, inyecciones de hormona del crecimiento y trasplantes de córnea).
b) Por aparente trasmisión hereditaria de carácter mendeliano, donde el rasgo es autosómico y dominante.

Esta y una docena de otras enfermedades parecidas se designan como encefalopatías espongiformes trasmisibles (TSE), debido a que el cerebro de un organismo infectado adopta la apariencia de una esponja.

Síntomas

Existe un buen número de subtipos de CJD con ligeras variantes de signos y síntomas. Aunque las formas de la enfermedad son más parecidas que diferentes, cualquiera que esté afectado por CJD a la larga sufrirá problemas graves de tipo físico y mental.

Tanto la variante clásica CJD como la variante vCJD comienzan con cambios en la personalidad del individuo, como ansiedad, depresión, pérdida de la memoria y dificultad para razonar. A medida que la enfermedad avanza, los síntomas mentales se hacen más severos. Finalmente, la gente desarrolla demencia y pierde la capacidad de hablar, pensar, razonar, recordar y moverse.

BIBLIOGRAFÍA

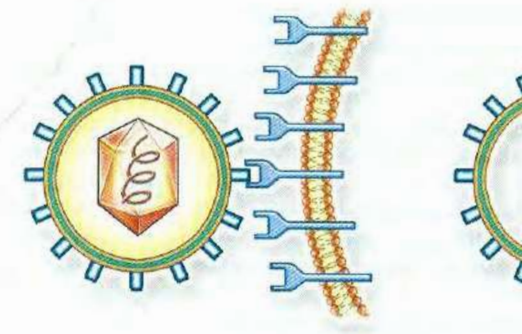
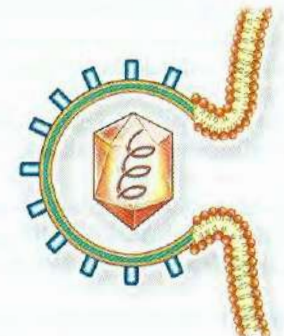
Castilla, J., Hetz, C. y Soto, C., "Molecular mechanisms of neurotoxicity of pathological prion protein", *Curr. Mol. Med.*, **4(4)**:397-403, 2004.

Collins, S., McLean, C. A. y Masters, C. L., "Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies", *J. Clin. Neurosci.*, **8(5)**:387-397, 2001.

Kovacs, G. G., Trabattoni, G., Hainfellner, J. A. y cols., "Mutations of the prion protein gene phenotypic spectrum", *J. Neurol.*, **249(11)**:1567-1582, 2002.

Kretzschmar, H. A., Stowring, L. E., Westaway, D. y cols., "Molecular cloning of a human prion protein cDNA", *DNA*, **5(4)**:315-324, 1986.

Liao, Y. C., Lebo, R. V., Clawson, G. A. y Smuckler, E. A., "Human prion protein cDNA: molecular cloning, chromosomal mapping, and biological implications", *Science*, **233(4761)**:364-367, 1986.
Montagna, P., Gambetti, P., Cortelli, P. y Lugaresi, E., "Familial and sporadic fatal insomnia", *Lancet Neurol.*, **2(3)**:167-176, 2003.
Prusiner, S. B., "Shattuck lecture-neurodegenerative diseases and prions", *N. Engl. J. Med.*, **344(20)**:1516-1526, 2001.
Robakis, N. K., Devine-Gage, E. A., Jenkins, E. C. y cols., "Localization of a human gene homologous to the PrP gene on the parm of chromosome 20 and detection of PrP-related antigens in normal human brain", *Biochem. Biophys. Res. Commun*, **140(2)**:758-765, 1986.
Sparkes, R. S., Simon, M., Cohn, V. H. y cols., "Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologous chromosomes", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **3(19)**:7358-7362, 1986.
Weissmann, C., "The state of the prion", *Nat. Rev. Microbiol.*, **2(11)**:861-871, 2004.
Zanata, Silvio M., Lopes Marilene, H., Mercadante, Adriana F. y cols., "Stress-inducible protein 1 is a cell surface ligand for cellular prion that triggers neuroprotection", *Embo J.*, **21(13)**:3307-3316, 2002.

Glosario

Alergia. Tiene el significado de *reacción extraña* y consiste en la susceptibilidad a ciertas sustancias en particular, que si se inhalan, ingieren o se tocan, producen síntomas característicos de hipersensibilidad.

Amigdalitis. Inflamación de una o ambas amígdalas palatinas, que se hallan en la pared lateral de la orofaringe a cada lado de la garganta. Estas agrupaciones de tejido contienen las células que producen anticuerpos, los cuales son útiles en la lucha contra la infección.

Anemia hemolítica. Grupo de trastornos hemolíticos que causan disminución del número de glóbulos rojos en sangre. A diferencia de las anemias no hemolíticas por déficit de hierro, por ejemplo, en las anemias hemolíticas la sobrevida de los glóbulos rojos en sangre periférica (normal entre 90 y 120 días) está disminuida.

Anticuerpo. Glucoproteína del tipo gammaglobulina, que puede encontrarse en forma soluble en la sangre u otros fluidos corporales de los vertebrados, y que emplea el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños, como bacterias, virus o parásitos.

Antigenemia. Presencia de un antígeno en sangre.

Antígeno. Del griego *anti*, que significa opuesto o con propiedades contrarias, y *geno*, que genera o crea oposición. Es un inmunógeno que desencadena la formación de anticuerpos y causa una respuesta inmune. La definición moderna abarca todas las sustancias que pueden ser reconocidas por el sistema inmune adaptativo, ya sean propias o ajenas.

Asintomático. Que no tiene signos o síntomas de una enfermedad.

Bilirrubina. Pigmento biliar de color amarillo-naranja, que resulta por la degradación de la hemoglobina que se forma cuando el eritrocito desaparece del aparato circulatorio, por su extrema fragilidad.

Carcinoma. Se refiere a un tumor maligno e invasivo que consiste en células epiteliales transformadas.

Carcinoma escamoso. Consiste en una neoplasia maligna derivada del epitelio escamoso estratificado, pero también puede existir en sitios donde normalmente hay epitelio glandular.

Cistitis. Inflamación aguda o crónica de la vejiga urinaria, con o sin infección.

Conjuntivitis. Síntoma característico que consiste en un enrojecimiento ocular e inflamación de la conjuntiva, la fina membrana transparente que cubre tanto la esclera del ojo como la superficie interna de los párpados.

Crisis aplásica. Infección causada por el Parvovirus B19. Durante esta crisis no se producen glóbulos rojos en la sangre y la hemoglobina y el hematócrito disminuyen muy rápido a niveles peligrosamente bajos durante la infección.

Endémico. En ciencias naturales es una especie o taxón biológico que se halla exclusivamente en determinado bioma; en medicina una endemia es una enfermedad que se presenta sistemáticamente, de manera regular y sin variaciones apreciables de la población afectada dentro de un segmento demográfico.

Endocitosis. Proceso por medio del cual la célula introduce moléculas o partículas envolviéndolas con la membrana citoplásmica y formando una vesícula que se incorpora al interior de la célula.

Enzima de restricción (o **endonucleasa**). Enzima que puede reconocer una secuencia característica de nucleótidos dentro de una molécula de ADN y cortarla en ese punto en concreto, llamado "sitio de restricción", o uno no muy lejano a éste, dependiendo de la enzima.

Esteroide. Los esteroides son derivados del núcleo ciclopentano-perhidrofenantreno de 17 átomos de carbono, formado de cuatro anillos fusionados, tres hexagonales y uno pentagonal. En los mamíferos, como el ser humano, cumplen importantes funciones: algunos regulan los niveles de sal y la secreción de bilis; otros, como el colesterol, forman parte de la estructura de las membranas de las células junto con los fosfolípidos. A partir del colesterol se sintetizan las hormonas glucocorticoides y mineralocorticoides, las hormonas sexuales masculinas como la testosterona y sus derivados, así como las hormonas sexuales femeninas y la vitamina D.

Exocitosis. Actividad celular por la que las vesículas se fusionan con la membrana citoplásmica y liberan su contenido, cuando llega una señal extracelular. Se observa en diversas células secretorias.

Fibroblasto. Un tipo de célula que sintetiza fibras y mantiene la matriz extracelular de los tejidos de animales. Estas células realizan un papel importante en la curación de heridas, y son las más comunes del tejido conectivo.

Filogenético. En biología es el estudio de las relaciones evolutivas entre las distintas especies, reconstruyendo la historia de su diversificación desde el origen de la vida en la Tierra hasta la actualidad. El análisis filogenético proporciona el fundamento para la clasificación de los organismos.

Genoma. La totalidad de la información genética que posee un organismo. Por lo general, en los seres eucarióticos nos referimos sólo al ADN contenido en el núcleo, organizado en cromosomas, pero también la mitocondria contiene genes. El término fue acuñado en 1920 por Hans Winkler, profesor de botánica en la Universidad de Hamburgo, Alemania, como un acrónimo de las palabras *gene* y *cromosoma*.

Herpes. Padecimiento viral causado por el virus del herpes simple 1 (HSV-1) y el virus del herpes simple 2 (HSV-2). Se le clasifica de acuerdo con el sitio de infección: uno es el *herpes oral*, con síntomas visibles en la cara y la boca llamados "fuegos" y que es el más común. El otro es el *herpes genital*, que ocupa un segundo lugar. Hay otros como el *herpes ocular* (queratitis) y el *neonatal*, posiblemente también causados por el herpes simple.

Ictericia. Coloración amarillenta de la piel y las mucosas por aumento de la bilirrubina, la cual se acumula en los tejidos, sobre todo en aquellos con mayor número de fibras elásticas en el paladar y la conjuntiva. Ésta es la membrana mucosa y transparente que tapiza el globo ocular.

Inmunodeficiente. Estado en el que la capacidad del sistema inmune de un individuo para combatir las enfermedades infecciosas es deficiente o por completo está ausente. En la mayoría de los casos la inmunodeficiencia se adquiere de manera "secundaria", pero también hay individuos que nacen con un sistema inmune deficiente, lo que se conoce como inmunodeficiencia primaria.

Inmunofluorescencia. Técnica que permite visualizar una proteína o antígeno específico de las células o tejidos por medio de la unión de un anticuerpo químicamente conjugado con un colorante fluorescente, tal como el isotiocianato de fluoresceína (FITC).

Inmunoglobulina zóster (ZIG). Es de gran potencia y se obtiene de individuos donantes; se emplea en la prevención pasiva de la infección por varicela en personas de alto riesgo.

Leucemia. Grupo de enfermedades malignas de la médula ósea que provoca un aumento incontrolado de leucocitos (glóbulos blancos), los cuales suelen pasar a la sangre perifé-

rica. Ciertas proliferaciones malignas de glóbulos rojos se incluyen entre las leucemias. Literalmente significa "sangre blanca".

Linfoma. Enfermedad cancerosa que se desarrolla en el sistema linfático y forma parte del sistema inmunitario. A los linfomas también se les llama *tumores sólidos hematológicos* para diferenciarlos de las leucemias.

Macrófagos. Células del sistema inmunitario, que se localizan en los tejidos y en la sangre, y proceden a partir de un tipo de leucocito llamado monocito.

Mononucleosis. Consiste en una desmesurada proliferación de linfocitos en la sangre debido a una infección por el virus de Epstein-Barr (EBV). A estos linfocitos atípicos se les nombró "monocitos" cuando fueron descubiertos por primera vez y de ahí surgió el término de *mononucleosis*.

Neutrófilo. Denominado también polimorfonuclear, es un glóbulo blanco de tipo granulocito y es el tipo de leucocito más abundante de la sangre en el ser humano. Su periodo de vida media es corto, de horas o algunos días. Su función principal es fagocitar bacterias y hongos.

Otitis media. Inflamación o infección del oído medio que puede incluir a la tuba auditiva.

Paludismo (malaria). Enfermedad infecciosa causada por el parásito *Plasmodium*, el cual invade los eritrocitos debilitando al paciente con ciclos de fiebre elevada y dolor intenso de las articulaciones. El nombre de "mal aria" procede del italiano y significa "mal aire" y lo utilizó por primera vez H. Walpole en 1740 para describirla, pero más tarde, en el siglo XX, se le asignó el nombre de paludismo. En 1880, C. Laveran fue el primero en identificar al parásito en la sangre de los enfermos y, en 1889, R. Ross descubrió que los mosquitos lo trasmiten.

Papiloma. Tumor epitelial benigno que se proyecta hacia la superficie del cuerpo; se le llama también tumor papilar.

Polimerasa. Las polimerasas son un conjunto de proteínas con carácter enzimático y capaces de polimerizar los ribonucleótidos para sintetizar ARN a partir de una secuencia de ADN, el cual sirve como patrón o molde. La ARN polimerasa más importante es la que está implicada en la síntesis del ARN mensajero o transcripción del ADN.

Polimorfismo. En general, el término se emplea para describir múltiples y posibles estados de una única propiedad. En biología, un polimorfismo genético son los múltiples alelos de un gen entre una población, normalmente expresados como diferentes fenotipos, por ejemplo, el color de la piel.

Polioma. Formación de varios tumores en roedores, producidos por virus de ADN conocidos como virus del polioma.

Profiláctico. Son varias las acepciones a las que puede hacer referencia este término dentro de las ciencias médicas. Se aplica también para referirse a la medicina preventiva, conformada por todas aquellas acciones de salud que tienen como objetivo prevenir la aparición de una enfermedad o estado "anormal" en el organismo; profilaxia antimicrobiana, se refiere al uso de medicamentos con efecto antimicrobiano (antibacterianos, antimicóticos, antiparasitarios y antivirales) en estos casos para prevenir el desarrollo de una infección.

Profilaxia. Éste término puede estar relacionado con diferentes acepciones dentro de las ciencias médicas, por ejemplo: la medicina profiláctica, que se conoce también como medicina preventiva, está conformada por todas aquellas acciones que tienen como objeto prevenir la aparición de una enfermedad, o la profilaxia antimicrobiana, que se refiere al uso de medicamentos con efecto antibacteriano, antimicótico, antiparasitario o antiviral para prevenir el desarrollo de una infección.

Quimioterapia. De manera general, es cualquier tratamiento médico basado en la administración de fármacos para curar la tuberculosis, algunas enfermedades autoinmunes y el cáncer.

Recidiva. Se refiere a una *recaída*, o sea, aquella situación en la que un paciente se ve afectado nuevamente, durante el periodo de convalecencia de una enfermedad. Puede tratarse de un tumor canceroso, un padecimiento psicológico como depresión, trastorno bipolar, o bien, la adicción al alcoholismo.

Replicación. Proceso por el cual un virus hace una copia de sí mismo.

Sarcoide. También llamado sarcoidosis o enfermedad de Besnier-Boeck, es un padecimiento inflamatorio granulomatoso que se caracteriza por granulomas persistentes (pequeños nódulos inflamados). La causa aún no se conoce.

Sarcoma. Se refiere a un neoplasma o cáncer maligno que se origina de las células del tejido conectivo, del hueso, del cartílago y del tejido graso a partir del mesodermo embrionario.

Serotipo. Un tipo de microorganismo infeccioso clasificado según los antígenos que presenta en su superficie celular. Los serotipos permiten diferenciar organismos a nivel de subespecie, y esto es de gran importancia en epidemiología.

Sintomático. Lo que se relaciona o pertenece a los síntomas.

Terapia génica. Inserción de una copia funcional normal de un gen defectuoso o ausente en el genoma de un individuo en las células de los tejidos del individuo, con el objeto de restaurar la función normal y así eliminar los síntomas de una enfermedad en general o en las hereditarias en particular.

Transcripción. La transcripción del ADN es el primer proceso de la expresión génica, mediante el cual se transfiere la información contenida en la secuencia del ADN hacia la secuencia de proteína utilizando diversos ARN como intermediarios.

Transcriptasa reversa. Enzima de tipo ADN-polimerasa, que tiene como función sintetizar el ADN de doble cadena utilizando como molde al ARN de una sola banda, es decir, por transcripción inversa. Esta enzima se encuentra presente en los retrovirus y se llama así porque a diferencia del proceso normal de la transcripción que copia el ARN a partir de la secuencia inicial de ADN, en este caso se efectúa de manera inversa.

Transgénico. Organismo animal o vegetal que se obtiene mediante ingeniería genética, al cual se le han incorporado genes de otra especie para producir una característica deseada. En la actualidad se tienen alimentos procedentes de plantas transgénicas como el maíz, la cebada, la soya, etcétera.

Varolio (puente de). También llamado protuberancia anular, es la porción del tronco encefálico que se ubica entre el bulbo raquídeo y el mesencéfalo, el cual tiene como función conectar a la médula espinal y al bulbo raquídeo con estructuras superiores, como los hemisferios del cerebro o el cerebelo.

Vector. Instrumento, comúnmente un virus, que usan los biólogos moleculares con el fin de llevar material genético al interior de las células de un organismo que padezca alguna deficiencia.

Viremia. Condición médica en la que los virus entran en el torrente sanguíneo y tienen acceso al resto del cuerpo. Es similar a la *bacteriemia*, es decir, cuando las bacterias invaden la corriente sanguínea.

Virión. Partícula de virus que representa a un transporte inerte del genoma; se ensambla en el interior de las células a partir de componentes especificados por el virus: no crece y no se forma por división.

Virus de la varicela zóster (VZV). Es uno de los ocho virus conocidos del herpes que infectan al hombre y a otros vertebrados. Comúnmente causa varicela en los niños y salpullido y neuralgia posherpética en adultos.

Virus desnudo. Agente infeccioso que se replica únicamente dentro de las células vivas. Todos tienen una cubierta proteínica y algunos tienen, además, una envoltura de lípidos que rodea la parte externa.

VIRUS Y ENFERMEDAD

Conceptos actuales de los virus de importancia médica

Raúl N. Ondarza

A principios de 1900, las enfermedades como la fiebre aftosa en el ganado bovino, algunos cánceres en animales y la "fiebre amarilla" en los humanos ya se había demostrado que eran causados por virus filtrables. La comunidad científica supo que había un nuevo grupo de patógenos peligrosos y fue entonces cuando el término virus, que significa "veneno", quedó permanentemente asociado con esta "forma de vida".

Básicamente, los virus son entidades con información genética en el ADN o en el ARN, que les asegura su continuidad de sobrevivencia y les permite replicarse en el interior de las células vivas, utilizando los mecanismos propios de éstas.

En esta obra se estudian las enfermedades producidas por virus, tanto los que estan constituidos de ADN como aquellos de ARN. Ejemplos de los primeros son los adenovirus, que causan gastroenteritis y meningoencefalitis; el virus del papiloma humano (VPH), algunas de cuyas cepas ocasionan cáncer genital y rectal; el herpesvirus, que produce lesiones en la mucosa oral o genital; el virus de Epstein-Barr, causante de la mononucleosis infecciosa; el de la viruela y el de la hepatitis B.

Ejemplos de los virus de ARN son, por ejemplo, los reovirus, que producen infecciones respiratorias y gastroenteritis infantil; los enterovirus, que producen la poliomielitis y el resfriado común; los virus de la hepatitis A, C y E; el virus de la rubéola; el virus de la leucemia y del sida; el de la fiebre amarilla y otros más. Al fi
sobre la defensa que tienen los animales y el hombre contra las infec
como son la inmunidad y el ARN de interferencia, así como el de
factor principal que contribuye a la aparición de nuevos patógenos en la
debido al aumento en el contacto entre estos y los animales s

Contenido

Adenovirus • Papilomavirus • Parvovirus • Herpesvirus
Poxvirus • Hepadnavirus • Poliomavirus • Rotavirus • Picorna
Calicivirus • Togavirus • Arenavirus • Retrovirus • Flavivirus • Ortho
Paramyxovirus • Bunyavirus • Rhabdovirus • Filovirus • Virus de
Astrovirus • Virus Borna • La inmunidad: un sistema de defe
El ARN de interferencia: un sistema para degradar un virus invas
Zoonosis, virus emergentes y reemergentes
Los priones y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob





